

**Universita' degli Studi di Pisa**



**Dipartimento di Farmacia**

**Corso di Laurea Specialistica in Farmacia**

**Anno accademico 2011-2012**

**Tesi di Laurea:**

**Nuovi farmaci anti-aritmici per la fibrillazione atriale**

**Candidata: Alessandra Camilla Castore**

**Relatrice: Chiar.ma Prof.ssa Maria Cristina Breschi**

## INDICE

Introduzione:	4
1. Meccanismi elettrofisiologici di FA e implicazioni per le azioni dei farmaci	7
2. Rientro	7
3. Non rientro	8
4. Terapia farmacologica anti-aritmica corrente	9
5. Tipi di farmaci per la terminazione della FA e per la sua prevenzione: antiaritmici convenzionali	10
5.1 Controllo farmacologico della FA con i farmaci della classe Vaughan Williams	10
6. Farmaci di classe I (bloccanti del canale sodio): meccanismi elettrofisiologici di interruzione di FA in vivo	11
6.1 Blocco del canale del sodio	11
6.2 Tossicità dei bloccanti del canale sodio	12
6.3 Sottoclassificazione dei farmaci di classe I e uso clinico nella FA	12
7.1 Farmaci di classe I, sottoclasse A	13
7.2 Farmaci di classe I, sottoclasse B	15
7.3 Farmaci di classe I, sottoclasse C	16
7.4 Studi clinici meccanicistici di farmaci di classe I	19
7.5 Potenziale soppressione dell'attività aritmica non-rientrante tramite farmaci di classe I	20
8 Farmaci di classe II. Meccanismi elettrofisiologici di soppressione di FA in vivo	20
8.1 Blocco dei recettori $\beta$ -adrenergici	20
8.2 Bloccanti non selettivi	21
8.3 Bloccanti $\beta_1$ -selettivi	23
8.4 $\beta$ -bloccanti di terza generazione	24
8.5 Uso clinico dei bloccanti in fibrillazione atriale	25
8.6 Inibizione dell'attività non rientrante mediante un beta blocco acuto	25
8.7 Rimodellamento farmacologico mediante $\beta$ -blocco cronico	26
9 Farmaci di classe III che prolungano la durata del potenziale di azione	26
9.1 Prolungamento del potenziale di azione	26
9.2 Soppressione del rientro circolare tramite effetto di classe III	30
9.3 Rimodellamento farmacologico grazie all'amiodarone	31
10. Farmaci di classe IV: bloccanti del canale $\text{Ca}^{++}$	32

10.1 Blocco del canale del $\text{Ca}^{++}$	32
10.2 Uso clinico dei bloccanti del canale del $\text{Ca}^{++}$ per il controllo della frequenza e perdita di effetti sul rimodellamento elettrico	34
11. Meccanismi atriali elettrofisiologici delle terapie “upstream”	35
11.1 Antagonisti dell’ aldosterone	37
11.2 Statine	38
11.3 Acidi grassi poliinsaturi	39
11.4 Altre potenziali terapie “upstream”	39
11.5 Digossina	40
12. Farmaci in sperimentazione	41
12.1 Bloccanti dei canali ionici oggetto di studio: meccanismi elettrofisiologici in vivo	44
12.2 Composti di classe III più recenti e sperimentali	44
12.3 Agenti ritardanti la ripolarizzazione atriale	52
12.4 Bloccanti selettivi dei canali ionici	59
12.5 Inibitori della corrente atriale attivata da acetilcolina	61
12.6 Agenti aventi come bersaglio l’ anormale modulazione del calcio	62
12.7 Inibitori dello scambiatore $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{++}$	63
13. Antagonisti del recettore di stiramento	64
14. Modificatori della giunzione comunicante	65
15. Agenti anti-ischemici ed anti-aritmici	68
16. Antagonisti del sottotipo recettoriale 4 della serotonina	69
17. Inibitori del sistema renina angiotensina	69
18. Nuovi farmaci per il controllo della frequenza	70
18.1 Agonisti del recettore $\text{A}_1$ dell’ adenosina	71
19. Terapie specifiche sul gene e sulla cellula	72
Conclusioni	72
Bibliografia	74

## Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è caratterizzata da un disordine nel ritmo di attivazione elettrica degli atri cardiaci. E' la più comune aritmia cardiaca, ha eziologia multipla e incrementa il rischio di morte per infarto. Consiste in una rapida attivazione elettrica (400-600 battiti al minuto) e di una meccanica irregolare del muscolo. Le cause della FA sono molteplici, la malattia dell'arteria coronaria, l'insufficienza cardiaca, patologie valvolari, l'ipertensione. L'aritmia ad attacco improvviso, prolungata, sintomatica, richiede la cardioversione (la sua terminazione), la fibrillazione atriale ricorrente necessita di terapia profilattica per prevenire o ridurre la ricaduta, mentre la FA permanente o consolidata richiede il controllo della frequenza ventricolare<sup>(1)</sup>.

Pazienti affetti da FA hanno un aumentato rischio di morte per infarto, dovuto ad embolizzazione di trombi atriali che si vengono a formare poiché l'attivazione rapida ed irregolare causa una contrazione scoordinata dell'atrio e per questo un flusso sanguigno atriale disturbato e ridotto. La FA può essere trattata con cardioversione elettrica, ablazione del tessuto o mediante terapia farmacologica, quest'ultima è il trattamento di sostegno nell'aumentata popolazione anziana. Studi recenti hanno messo in evidenza che la fibrillazione atriale sia parossistica che persistente può originare da una delle vene polmonari.

I farmaci antiaritmici attualmente reperibili sono soltanto moderatamente efficaci nel prevenire e porre fine alla FA o nel mantenere il ritmo sinusale dopo che è stato restaurato e possono anche esercitare effetti contrari, pro-aritmici sul ventricolo, tossicità organica o entrambi.<sup>(2)</sup>

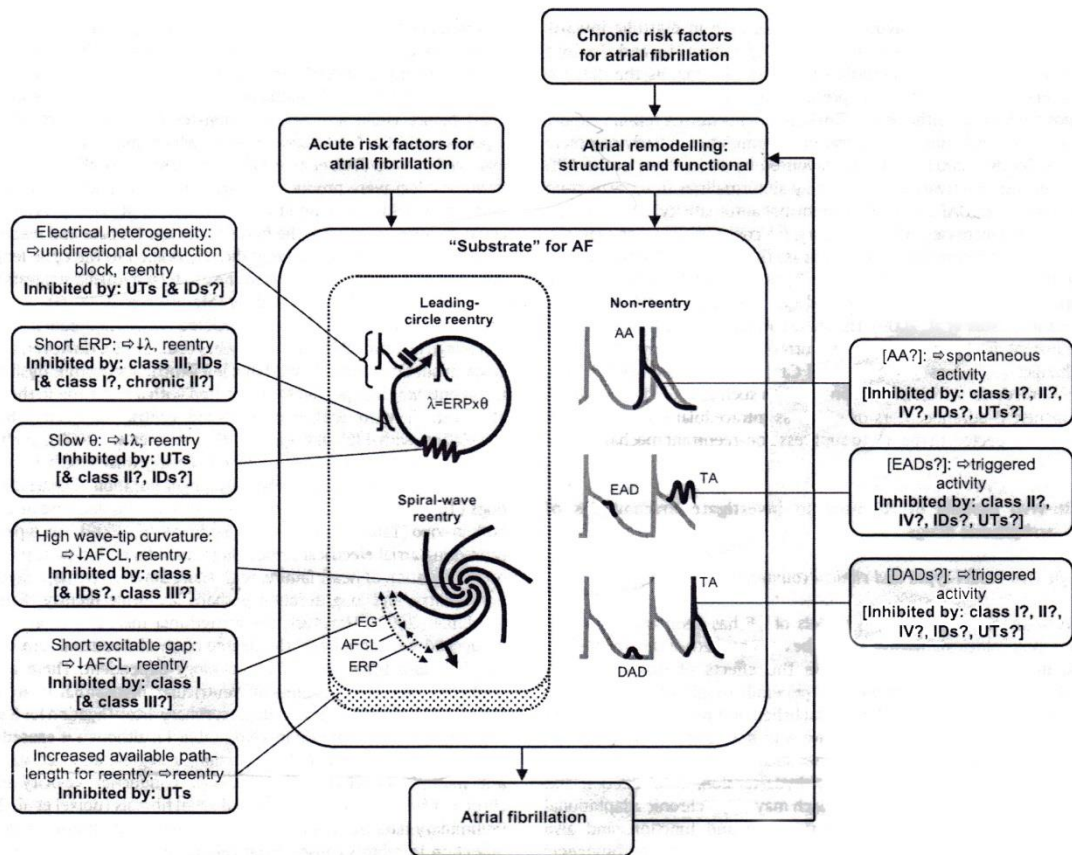
Si riscontra quindi una maggiore necessità di sviluppare farmaci più sicuri ed efficaci per controllare il ritmo atriale in pazienti con FA. Ciò comporta una maggiore comprensione delle varie e complesse modalità, attraverso le quali i farmaci antiaritmici agiscono sui meccanismi elettrofisiologici dell'inizio e del mantenimento della FA, nei modelli delle diverse patologie cardiache che sono alla base dell'aritmia.

Vengono presi in considerazione i meccanismi elettrofisiologici in vivo della soppressione della FA tramite i farmaci classificati come farmaci di classe I-IV secondo la definizione Vaughan-Williams, che sono rispettivamente i bloccanti del canale Na<sup>+</sup>, gli antagonisti dei recettori  $\beta$ -adrenergici, i farmaci che prolungano il potenziale di azione e i bloccanti del canale del Ca<sup>++</sup>. Oltre a tale tipo di approccio, sono esaminate le cosiddette terapie "upstream", cioè quelle aventi come bersaglio non le correnti ioniche implicate nella genesi del potenziale di azione e nella ripolarizzazione ma, ad esempio, la fibrosi del tessuto cardiaco, che viene ostacolata tramite la riduzione della pressione (attraverso gli inibitori dell'enzima convertente l'angiotensina), o attraverso la riduzione della colesterolemia (con le statine), o tramite l'uso di olii di pesce come complemento alimentare.

Infine prenderemo in esame i farmaci che sono attualmente in fase di studio o quelli che sono in sperimentazione clinica. L'aspetto più importante dei nuovi farmaci è che alcuni di essi sono bloccanti di vari canali ionici ma sono selettivi sull'atrio o, perlomeno, sono molto più specifici rispetto ai farmaci precedenti. Altri farmaci innovativi che hanno meccanismi antiaritmici non convenzionali si configurano, ad esempio, come antagonisti del recettore di stiramento, bloccanti dello scambiatore Na<sup>+</sup>/Ca<sup>++</sup>, inibitori della corrente tardiva del Na<sup>+</sup>, modulatori della "giunzione comunicante".

Lo scopo di questa ricerca è di esaminare e comparare dati rilevanti su meccanismi elettrofisiologici in vivo della soppressione della FA per mezzo di farmaci approvati di recente o di uso consolidato o per mezzo di farmaci oggetto di ricerca e sperimentazione in tali modelli in modo che la terapia sia indirizzata in senso sempre più specifico in relazione alla situazione patologica.

**Figura 1** 1bibl. Visione di insieme del meccanismo elettrofisiologico in vivo di FA e della loro terminazione farmacologica o prevenzione. Il diagramma mostra i meccanismi aritmici principali rientranti e non rientranti predisponenti a (cioè costituenti un substrato per) la FA con i tipi di farmaci che li inibiscono.  $\lambda$ = lunghezza d' onda del circuito rientrante; ERP= periodo refrattario effettivo  $\theta$ =velocità di conduzione EG= Gap eccitabile (rientro anatomicamente definito) AFCL= Atrial fibrillation Cycle Length AA= Abnormal automaticity EAD=Post-depolarizzazioni precoci DAD= post-depolarizzazioni ritardate TA=triggered activity attività innescata; I-IV= Vaughan Williams class di farmaci anti-aritmici UT= upstream therapy (Terapia avente come bersaglio canali non ionici ID= Farmaco anti-aritmico investigativo ?=potenziale azione del farmaco o meccanismo non-rientrante; richiede conferma in-vivo.



## **1. MECCANISMI ELETTROFISIOLOGICI DI FA E IMPLICAZIONI PER LE AZIONI DEI FARMACI.**

La causa primaria della FA è rappresentata da varie situazioni patologiche cardiache che determinano cambiamenti strutturali ed elettrici specifici, tra cui il rimodellamento elettrico a lungo termine<sup>(3)</sup>. Tali cambiamenti possono dare origine ad aritmia rientrante o non rientrante; sono queste aritmie che danno origine e mantengono la FA. Lo spettro clinico della FA va dalla fibrillazione parossistica (episodi che terminano da sé) a persistenti (che durano più di 7 giorni) a permanenti (inconvertibili elettricamente o farmacologicamente). La maggioranza dei battiti atriali prematuri che danno inizio alla FA hanno origine da attività focale ectopica nelle vene polmonari o vicino alle vene polmonari e possono essere micro-rientranti o non rientranti. (Haissaguerre ed al. 1998)<sup>4</sup>. La progressione susseguente verso la FA persistente e permanente riflette probabilmente il corso del tempo e i tipi di rimodellamento atriale che, per i loro effetti sull'aritmia, si ritiene che influenzino anche l'efficacia della terapia farmacologica<sup>(1)</sup>.

## **2. RIENTRO.**

Il rientro (conosciuto anche come movimento circolare) è un'alterazione della conduzione in cui un impulso torna indietro e rieccita il muscolo cardiaco più di una volta. Affinché il fenomeno del rientro possa avvenire devono coesistere tre condizioni: deve essere presente un ostacolo anatomico o fisiologico alla conduzione uniforme, tale da stabilire un circuito lungo il quale l'onda di rientro possa propagarsi; il blocco in un qualche punto del circuito deve essere unidirezionale, cioè la conduzione deve estinguersi in una direzione ma continuare in quella opposta; il tempo di conduzione nel circuito deve essere tanto lungo da impedire all'impulso di entrare in tessuti refrattari quando si propaga intorno all'ostacolo, cioè il tempo di conduzione deve essere maggiore del periodo refrattario effettivo.<sup>(9)</sup>

### **Rientro anatomicamente definito**

Il rientro può avere luogo quando gli impulsi si propagano attraverso più di una via tra due punti nel cuore, e tali vie di propagazione hanno proprietà elettrofisiologiche diverse. Ad esempio, con ciascuna depolarizzazione del nodo seno-atriale (SA), gli impulsi possono eccitare i ventricoli attraverso le strutture normali (il nodo atrio-ventricolare, AV) oppure la via accessoria. Le vie accessorie consistono di solito di tessuto a rapida risposta mentre il nodo atrio-ventricolare di tessuto a risposta lenta. Perciò con un battito prematuro atriale la conduzione può fallire nella via accessoria (perché refrattaria) e proseguire, sebbene lentamente, nel nodo AV e nel sistema Hiss-Purkinje. Giunto lì, l'impulso propagante può incontrare il termine ventricolare della via accessoria, quando non è più refrattaria.<sup>(10)</sup>

### **Rientro funzionalmente definito**

Nel rientro funzionalmente definito o circolare non esiste una via anatomica di propagazione dell'impulso.<sup>(10)</sup>

**Rientro circolare:**

Nel rientro circolare la propagazione dell' impulso depolarizzante avviene all' estremità di un circuito circolare di dimensioni critiche, con piccole onde che escono da quel cerchio, mantenendo costantemente il nucleo centrale in uno stato refrattario. Questo tipo di rientro non rimane necessariamente nella stessa posizione anatomica durante i battiti consecutivi e possono essere presenti tali “rotori” multipli.<sup>(10)</sup>

**Rientro dell'onda spirale:**

Nel rientro dell'onda a spirale, le onde di attivazione si propagano nel tessuto eccitabile con forma spirale. Le onde di attivazione ruotano intorno ad un nucleo centrale, refrattario.<sup>(10)</sup> (fig 1.)

**3. NON RIENTRO.**

I meccanismi non rientranti di aritmia includono automaticità anormale e attività innescata.<sup>(10)</sup> (Fig.1) .

**Automaticità aumentata**

L' automaticità aumentata può innescarsi in cellule che normalmente mostrano depolarizzazioni diastoliche spontanee- il nodo seno-atriale, il nodo atrio-ventricolare, il sistema His-Purkinje. . Inoltre, il comportamento automatico può avvenire in siti che normalmente mancano di attività spontanea pace-maker. Quando tali impulsi si propagano al resto del cuore, può risultare aritmia.<sup>(10)</sup>

**Post-depolarizzazioni ed automaticità innescata**

In alcune situazioni patologiche un normale potenziale di azione cardiaco può essere interrotto o seguito da una depolarizzazione anormale. Se questa depolarizzazione anormale raggiunge la soglia, possono propagarsi ritmi anormali. Tali potenziali sono detti “*potenziali innescati*”.

Sono riconosciute due forme maggiori di ritmi innescati. Nel primo caso, in condizione di sovraccarico intracellulare di  $Ca^{++}$  un normale potenziale di azione può essere seguito da una post-depolarizzazione ritardata (DAD= Delayed Afterdepolarization). Se questa post-depolarizzazione raggiunge la soglia, possono sopraggiungere uno o più battiti innescati.

Nel secondo tipo di attività innescata, il principio patologico è il marcato prolungamento della durata del potenziale di azione. Questo accade quando la fase 3 del potenziale di azione, cioè la fase di ripolarizzazione può essere interrotta da una post-depolarizzazione precoce (EAD= early afterdepolarization). Le aritmie EAD-mediate innescate in vitro e le aritmie cliniche sono più comuni quando la frequenza di base è lenta, la potessemia è bassa, e sono presenti in circolo alcuni farmaci che prolungano la durata del potenziale di azione (alcuni farmaci anti-aritmici ed altri). Quando la ripolarizzazione cardiaca è marcatamente prolungata, può intervenire una tachicardia ventricolare polimorfica, con un intervallo QT lungo, conosciuta come sindrome della torsione di punta (*torsade de pointes*).



#### 4. TERAPIA FARMACOLOGICA ANTI-ARITMICA CORRENTE

I farmaci anti-aritmici sono stati definiti tradizionalmente come agenti che modulano l'apertura e la chiusura di canali ionici, cambiano la funzione delle pompe di membrana e attivano o bloccano i recettori di membrana. In termini elettrofisiologici, tali farmaci possono aumentare essenzialmente la refrattarietà del miocardio, ridurre la velocità di conduzione nel miocardio, bloccare completamente la conduzione in punti vulnerabili e ridurre la velocità di scarico di potenziali di azione focali automatici. Ma una combinazione vantaggiosa di tali effetti può essere raggiunta solo a concentrazioni appropriate in tessuti danneggiati, con un normale equilibrio elettrolitico ed acido-base ed a certe frequenze cardiache di base. Teoricamente, un farmaco anti-aritmico ideale per la FA, dovrebbe, con sicurezza (senza produrre pro-aritmia ventricolare), porre fine e prevenire la ricomparsa della FA in pazienti con o senza malattie cardiache strutturali, non esercitare effetti inotropi negativi o interferire con la profilassi trombo-embolica e assicurare il controllo della frequenza (blocco del nodo atrio-ventricolare) durante la ricomparsa della FA. Nonostante gli attuali farmaci anti-aritmici a disposizione possano teoricamente soddisfare molti di questi criteri, in pratica nessuno di essi è sufficientemente efficace e/o sicuro nelle diverse forme in cui la FA si manifesta<sup>(11)</sup>.

La tabella 1 illustra come i più famosi farmaci anti-aritmici soddisfino questi criteri. Amiodarone è il farmaco più efficace per tutte e tre le indicazioni e non determina un aumento di tutte le cause di mortalità <sup>(5)</sup>. Nel recente Test di Efficacia per la Fibrillazione Atriale Sotalolo-Amiodarone (SAFE-T) amiodarone è superiore al sotalolo e al placebo nel mantenere il ritmo sinusale in 665 pazienti con FA persistente<sup>(6)</sup>. Tuttavia amiodarone non è un farmaco rapidamente efficace o conveniente per la cardioversione e il suo uso come agente bloccante del nodo AV per il controllo della velocità ventricolare non è utile a causa di un rapporto rischio/ beneficio molto avverso. Flecainide, propafenone e ibutilide sono farmaci di uso clinico per la cardioversione farmacologica e sono stati ammessi per tale uso in alcuni Paesi d' Europa (Flecainide e Propafenone) e nel Nord- America (Ibutilide), ma nessuno di questi farmaci è completamente efficace e sicuro al di fuori dell' indicazione per la FA recente e improvvisa in pazienti con cuori essenzialmente normali<sup>(7)</sup>. I  $\beta$ -bloccanti generalmente sono efficaci solo modestamente come strategia anti-aritmica della FA con l'eccezione di fibrillazione atriale mediata dal sistema simpatico o fibrillazione atriale mediata da tireotossicosi.

Carvedilolo, accanto ai suoi effetti anti-adrenergici ed alla sua attività stabilizzante di membrana, inibisce la corrente  $I_{Kr}$  (corrente del potassio, rettificatrice ritardata, rapidamente attivata  $r=rapid$ ) a concentrazioni simili a quelle osservate nel setting clinico<sup>(8)</sup>.

A concentrazioni più alte, il carvedilolo blocca la corrente del calcio di tipo L ( $I_{CaL}$ ), la corrente transitoria in uscita ( $I_{to}$ ), e, in minor misura, la componente attivantesi lentamente della corrente rettificatrice ritardata ( $I_{Ks}$ )<sup>(8)</sup>. In uno studio condotto su un ristretto numero di pazienti (49 persone) con FA persistente, una dose di 12,5-50 mg di carvedilolo una volta al giorno, ha mostrato di determinare conversione dell' aritmia con una velocità simile a quella rilevata con una dose di carico e di mantenimento di amiodarone, tuttavia si è rivelata meno efficace di quest' ultimo nel mantenere il ritmo sinusale.

Tabella 1; Paragone tra effetti anti-aritmici e cardio-vascolari di farmaci anti-aritmici approvati per la fibrillazione atriale <sup>7</sup>

Farmaco	Via	Met. in Acuto %	Contr. ritmo	Contr. frequenza	Eff. mant. ritmo	Cuore sano	Cuore malato	Eff. inotropo	Inter. warfarin	Pot. Proaritm.
Procainamide	EV	51-70	No	No	sinusale	3 <sup>a</sup> scelta	Controind.	Negativo	/	Prolun. QRS;tachic.
Flecainide	EV, orale	59-78	Sì	No	70-80	1 <sup>a</sup> scelta	Controind.	Negativo	No	1:1 cond. AV
Propafenone	EV, orale	51-72	Sì	No	65-75	1 <sup>a</sup> scelta	Controind.	Negativo	No	1:1 cond. AV
Sotalolo	EV, orale	11-13	Sì	Occas. usato	37-74	2 <sup>a</sup> scelta	1 <sup>a</sup> scelta	Neutro	No	Bradic.,Prol.QT torsione
Ibutilide	EV	31-51a;63-73b	No	No	/	Sì	Sì	Neutro	/	Prol.QT, torsione
Dofetilide	Orale, c	29d	Sì	No	58a-73b	3 <sup>a</sup> scelta	2 <sup>a</sup> scelta	Neutro	Promuove	Prol.QT; torsione
Amiodarone	EV, orale	44	Sì	Occas. usato	65	3 <sup>a</sup> scelta	1 <sup>a</sup> scelta	Neutro	Promuove	Tossicità multiorgano

## 5. TIPI DI FARMACI PER LA TERMINAZIONE DELLA FA E PER LA SUA PREVENZIONE: ANTIARITMICI CONVENZIONALI.

### 5.1 CONTROLLO FARMACOLOGICO DELLA FA CON I FARMACI DELLA CLASSE VAUGHAN WILLIAMS.

Il trattamento farmacologico di pazienti con FA con anticoagulanti, mira inizialmente a proteggere da eventi tromboembolici. Lo scopo è quindi, nel caso siano impiegati questi farmaci, quello di restaurare il ritmo sinusale (controllo del ritmo). Un' altra possibilità è quella di limitare le alte frequenze ventricolari che derivano da una rapida attivazione atriale, inibendo la conduzione del nodo atrioventricolare (controllo della frequenza). Il controllo del ritmo con farmaci antiaritmici è un obiettivo a lungo termine in pazienti per i quali il controllo della frequenza offre inadeguato sollievo sintomatico o in pazienti seriamente compromessi.<sup>(2)</sup> I farmaci antiaritmici sono convenzionalmente raggruppati (secondo Vaughan Williams, 1984) in relazione al loro meccanismo d'azione in:

Bloccanti canali Na<sup>+</sup> (prima classe):

Antagonisti dei recettori beta adrenergici ( seconda classe)

Prolunganti il potenziale d'azione (terza classe)

Bloccanti i canali di Ca<sup>++</sup> (quarta classe)

## **6. FARMACI DI CLASSE I (BLOCCANTI DEL CANALE DEL SODIO): MECCANISMI ELETTROFISIOLOGICI DI INTERRUZIONE DI FA IN VIVO:**

### **6.1 BLOCCO DEL CANALE DEL SODIO**

L'estensione del blocco del canale  $\text{Na}^+$  dipende in larga misura dalla frequenza cardiaca e dal potenziale di membrana, così come dalle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco che determinano il tempo di recupero dal blocco<sub>(10)</sub>. La descrizione seguente si applica quando i canali  $\text{Na}^+$  sono bloccati, cioè alle rapide frequenze cardiache, in un tessuto malato, con un farmaco a breve durata di azione come la lidocaina, o anche a frequenze normali, in tessuti normali, con un farmaco a lunga durata di azione come flecainide. Quando i canali del  $\text{Na}^+$  sono bloccati, l'eccitabilità è diminuita (il potenziale di riposo si abbassa) cioè è richiesta una depolarizzazione di membrana più intensa per portare i canali dallo stato di riposo allo stato aperto. Questo cambiamento nella soglia probabilmente contribuisce all'evidenza clinica che i bloccanti del canale  $\text{Na}^+$  tendono ad incrementare sia la soglia della stimolazione sia l'energia richiesta per defibrillare il cuore. Questi effetti deleteri possono essere importanti se sono utilizzati farmaci anti-aritmici in pazienti con pace-maker o defibrillatori impiantati. Il blocco del canale del sodio riduce la velocità di conduzione in tessuti a risposta rapida e incrementa la durata del periodo QRS. Dosi abituali di flecainide prolungano l'intervallo QRS del 25% durante il ritmo normale, mentre la lidocaina incrementa l'intervallo QRS solo a frequenze cardiache molto alte. Farmaci con valori del tempo di recupero più alti di 10 s (per esempio flecainide) tendono anche a prolungare l'intervallo PR; non si sa se questo rappresenti un blocco addizionale del canale  $\text{Ca}^{++}$  o sia dovuto al blocco del tessuto a risposta rapida nella regione del nodo AV. Gli effetti del farmaco sull'intervallo PR sono anche profondamente modificati da effetti del sistema nervoso autonomo. Ad esempio, la chinidina tende ad abbreviare l'intervallo PR, come effetto delle proprietà vagolitiche. Incrementando la soglia, il blocco del canale  $\text{Na}^+$  riduce l'automaticità e può inibire l'attività innescata che deriva dai post-potenziali precoci o ritardati (EADs e DADs). Molti bloccanti del canale  $\text{Na}^+$ , inoltre, riducono la pendenza della fase 4. Nel rientro anatomicamente definito, i bloccanti del canale  $\text{Na}^+$  possono ridurre la conduzione sufficientemente da estinguere l'onda rientrante in propagazione. Tuttavia, come descritto precedentemente, il rallentamento della conduzione, dovuto al blocco del canale  $\text{Na}^+$ , può esacerbare il rientro. Il blocco dei canali  $\text{Na}^+$ , sposta il recupero dei canali  $\text{Na}^+$ , voltaggio dipendente, verso potenziali più negativi, perciò questi farmaci tendono ad aumentare la refrattarietà. Il fatto che un farmaco accentui o sopprima le aritmie rientranti, dipende dal bilanciamento tra i suoi effetti sulla refrattarietà e sulla conduzione, in un particolare circuito rientrante. La lidocaina ha una breve durata di azione e non è utile nella FA o nel flutter, mentre chinidina, flecainide, propafenone e farmaci simili, sono efficaci in alcuni pazienti. Molti di questi agenti devono la loro attività anti-aritmica al blocco dei canali  $\text{K}^+$ .

## 6.2 TOSSICITA' DEI BLOCCANTI DEL CANALE SODIO

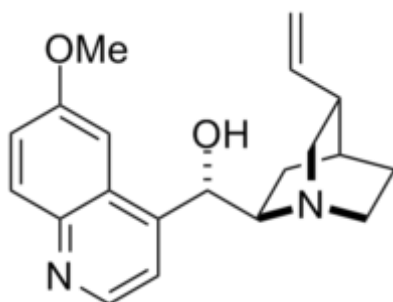
Il rallentamento della conduzione in circuiti potenzialmente rientranti può render conto della tossicità dei farmaci bloccanti il canale  $\text{Na}^{+}_{(10)}$ . Se la funzione del nodo AV è normale, a causa dell'azione di tali farmaci, un più alto numero di impulsi penetra nel ventricolo e quindi può essere incrementata la frequenza cardiaca. Ad esempio, la frequenza del flutter può cadere da 300 impulsi al minuto, con una conduzione degli impulsi nel nodo AV in rapporto di 2:1 o 4:1 a livello ventricolare (cioè una frequenza cardiaca di 150 o 75 battiti per minuto), a 220 impulsi al minuto ma con una trasmissione al ventricolo nel rapporto di 1:1 (cioè una frequenza cardiaca di 220 battiti per minuto) con possibili conseguenze disastrose. Questa forma di aritmia indotta da farmaco è particolarmente frequente durante trattamento con chinidina perché il farmaco incrementa la conduzione attraverso il nodo AV, in quanto il farmaco ha un'azione vagolitica. Anche la flecainide e il propafenone sono causa di tale effetto avverso. Una terapia con bloccanti del canale  $\text{Na}^{+}$  in pazienti con tachicardia ventricolare rientrante dopo un infarto miocardico possono incrementare la frequenza e la gravità di episodi aritmici. Benché il meccanismo sia poco chiaro, una conduzione rallentata permette all'onda rientrante di persistere entro il circuito della tachicardia. Tale aritmia esacerbata da farmaco può essere molto difficile da gestire, sono stati riportati casi di morte dovuti ad aritmia ventricolare. In questa situazione, l'infusione di una soluzione contenente lo ione  $\text{Na}^{+}$  può essere benefica. Vari bloccanti del canale  $\text{Na}^{+}$  (per esempio procainamide e chinidina) possono esacerbare la paralisi neuromuscolare da D-tubocurarina.

## 6.3 SOTTOCLASSIFICAZIONE DEI FARMACI DI CLASSE I E USO CLINICO NELLA FA:

I farmaci di classe I sono divisi in sottoclassi a, b e c a seconda dei loro effetti sull'ECG e sulla conduzione ventricolare, sull'APD (durata del potenziale d'azione) e sull'ERP, cioè il periodo refrattario effettivo<sub>(1)</sub> (Vaughan-Williams, 1984). I farmaci di classe Ia prolungano la durata del potenziale di azione e si dissociano dal canale con cinetica intermedia. I farmaci della classe Ib abbreviano la durata del potenziale di azione in alcuni tessuti del cuore e si dissociano dal canale con cinetica rapida. I farmaci di classe Ic hanno effetti minimi sull'APD e si dissociano dal canale con cinetica lenta. I primi disponibili, chinidina, procainamide e disopiramide sono definiti di classe Ia; lidocaina è definita di classe Ib. I farmaci sviluppati successivamente, di classe Ic includono flecainide, propafenone, pilsicainide e moricizina. Cibenzolina ha attività di tipo Ia e Ic. Di questi farmaci, la Società Europea di Cardiologia raccomanda che la flecainide e il propafenone vengano usati in pazienti senza malattia arterio-coronarica o insufficienza cardiaca per la conversione della FA di durata breve di recente inizio, per ridurre la ricomparsa di FA seguente la cardioversione ed anche per il controllo del ritmo a lungo termine <sub>(2)</sub>. Adesso la chinidina è raramente utilizzata a causa del rischio di pro- aritmia ventricolare dovuto al prolungamento dell'intervallo QT, ed anche la disopiramide è poco usata eccetto che per la FA colinergica<sub>(2)</sub>.

## 7.1 FARMACI DI CLASSE I, SOTTOCLASSE A

### a) CHINIDINA



La chinidina è un diastereoisomero della chinina; la corteccia di Cinchona è stata usata fin dal XVIII secolo per trattare le “palpitazioni ribelli”. Essa è stata identificata come la sostanza antiaritmica più potente stratta dalla pianta di Cinchona, ed è stata usata in ambito clinico fino dagli anni '20 del secolo scorso<sup>(10)</sup>.

#### **Effetti farmacologici**

La chinidina blocca la corrente del Na<sup>+</sup> e varie correnti cardiache del K<sup>+</sup>. E' un bloccante del canale Na<sup>+</sup> nello stato aperto con una costante di recupero intermedia (circa 3 sec.). Perciò, come conseguenza, l'intervallo QRS cresce modestamente, di solito del 10-20% a dosaggio terapeutico. A concentrazioni terapeutiche la chinidina di solito prolunga l'intervallo QT più del 25% ma l'effetto è altamente variabile. Blocca le correnti I<sub>kr</sub> e I<sub>Ks</sub> oltre alla corrente I<sub>K1</sub> (corrente rettificatrice in ingresso). Le proprietà bloccanti il canale Na<sup>+</sup> risultano in un'aumentata soglia per l'eccitabilità e una ridotta automaticità. Come conseguenza delle sue azioni bloccanti il canale K<sup>+</sup>, la chinidina prolunga i potenziali di azione in gran parte delle cellule cardiache, soprattutto a frequenze cardiache lente. In alcune cellule, come le cellule del mesocardio e le cellule di Purkinje, la chinidina facilita consistentemente le EADs, particolarmente quando la concentrazione di potassio extracellulare è bassa. Il farmaco prolunga la refrattarietà in gran parte dei tessuti e ha attività  $\alpha$  antagonista.

#### **Effetti avversi**

L'effetto avverso più comune con l'uso della chinidina è la diarrea, che si manifesta dal 30 al 50% dei pazienti e il meccanismo è sconosciuto. La diarrea di solito avviene entro i primi giorni di terapia ma può avvenire anche successivamente. L'ipokaliemia indotta da diarrea può incrementare il rischio della torsione di punta indotta da ipokaliemia. Un certo numero di reazioni immunologiche può avvenire durante la terapia con chinidina.

#### **Cardiaci:**

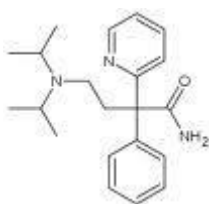
tra il 2% e l'8% dei pazienti che ricevono una terapia con chinidina svilupperanno un prolungamento marcato dell'intervallo QT e torsione di punta. In contrasto con gli effetti del sotalolo, N-acetil procainammide e molti altri farmaci, la *torsade de pointes* associata a chinidina generalmente avviene a concentrazioni plasmatiche terapeutiche o sub-terapeutiche. Le cause della suscettibilità individuale a questo effetto non sono conosciute. A concentrazioni plasmatiche elevate di chinidina, può intervenire un marcato blocco del canale Na<sup>+</sup>, con risultante tachicardia ventricolare. Questo effetto avverso avviene quando sono usate dosi molto alte di chinidina per provare a convertire la FA al ritmo normale. I dosaggi elevati di chinidina non sono più utilizzati per tale ragione, perciò la tachicardia ventricolare scatenata da chinidina è insolita. La chinidina può aggravare l'insufficienza cardiaca o la

patologia del sistema di conduzione. Comunque, in gran parte dei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, la chinidina è ben tollerata forse a causa della sua attività vasodilatatrice.

### **Interazioni farmacologiche:**

La chinidina è un potente inibitore di CYP2D6. Come risultato, la sua somministrazione a pazienti che sono sottoposti a farmaci estesamente metabolizzati dal CYP2D6 può risultare in effetti farmacologici alterati dovuti all'accumulo del farmaco originale e al fallimento della formazione del metabolita. Il ridotto metabolismo del propafenone da parte del CYP2D6 causa un aumento della concentrazione di questo farmaco e conseguente blocco del recettore  $\beta$  adrenergico.

### **b) DISOPIRAMIDE**

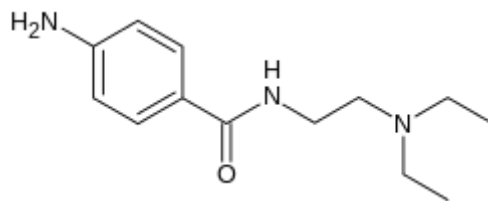


La disopiramide esercita effetti elettrofisiologici molto simili a quelli della chinidina ma i farmaci hanno profili di effetti avversi differenti. Essa è usata per mantenere il ritmo sinusale in pazienti con flutter atriale o FA e per prevenire la ricomparsa della tachicardia ventricolare o della fibrillazione ventricolare<sub>(10)</sub>. La disopiramide è somministrata come racemo. Le azioni elettrofisiologiche in vitro di S-(+)-disopiramide sono simili a quelle della chinidina. L'enantiomero R-(-)-disopiramide produce un blocco del canale Na<sup>+</sup> simile ma non prolunga i potenziali di azione cardiaci. Diversamente dalla chinidina, la disopiramide racemica non è un antagonista del recettore  $\alpha$ -adrenergico ma esercita effetti anticolinergici importanti che rendono conto di molti suoi effetti avversi. Questi includono insorgenza del glaucoma, costipazione, bocca secca, ritenzione urinaria particolarmente in pazienti di sesso maschile benché possa avvenire anche nelle donne. Frequentemente la disopiramide deprime la contrattilità, evento che può precipitare in insufficienza cardiaca e inoltre può causare *torsade de pointes*.

### **Farmacocinetica clinica:**

La disopiramide è ben assorbita, il legame alle proteine plasmatiche è concentrazione dipendente, perciò un piccolo aumento nella concentrazione plasmatica può causare un aumento più ampio e non proporzionale nella concentrazione di farmaco libero, è eliminata sia grazie a metabolismo epatico che produce un metabolita debolmente attivo ed escrezione renale di farmaco non legato. La dose deve essere diminuita in pazienti con disfunzione renale. Dosaggi più elevati possono essere richiesti in pazienti che ricevono induttori del metabolismo, come la fenitoina.

### c) PROCAINAMIDE



La procainamide è un analogo dell' anestetico locale procaina. Esercita effetti elettrofisiologici simili a quelli della chinidina ma manca dell' attività bloccante il recettore  $\alpha$ -adrenergico e dell' attività vagolitica della chinidina<sub>(10)</sub>. E' tollerata in modo migliore rispetto alla chinidina quando somministrata per via endovenosa. Infusioni endovenose di carico e di mantenimento sono usate nella terapia acuta di molte aritmie sopraventricolari e ventricolari, comunque il trattamento a lungo termine per via orale è scarsamente tollerato e spesso viene interrotto a causa di effetti avversi.

#### **Effetti farmacologici.**

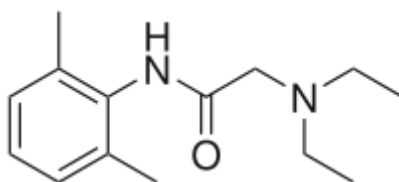
La procainamide è un bloccante del canale Na<sup>+</sup> allo stato aperto. Prolunga i potenziali di azione cardiaci in gran parte dei tessuti probabilmente attraverso il blocco delle correnti del K<sup>+</sup> in uscita. Essa riduce l' automaticità, incrementa i periodi refrattari e rallenta la conduzione. Il suo metabolita più importante, N-acetil-procainamide è privo dell' attività bloccante il canale Na<sup>+</sup> del suo precursore ma è equipotente ad esso nel prolungare il PA. E' il farmaco originario che rallenta la conduzione e prolunga l' intervallo QRS. Benché possa manifestarsi ipotensione a concentrazioni plasmatiche elevate, questo effetto è attribuibile al blocco gangliare piuttosto che a qualunque effetto inotropo negativo, che è minimo.

#### **Effetti avversi.**

Ipotensione e marcato rallentamento della conduzione sono effetti collaterali più importanti ad elevate concentrazioni (>10µg/ml), specialmente con l' uso endovenoso. Nausea correlata alla dose è frequente durante la terapia orale e può essere attribuita in parte alle alte concentrazioni plasmatiche di N-acetil-procainamide. *Torsade de pointes* può sopraggiungere, soprattutto se le concentrazioni plasmatiche di N-acetil-procainamide superano il valore 30µg/ml.

## **7.2 CLASSE I, SOTTOCLASSE B.**

### **a) LIDOCAINA**



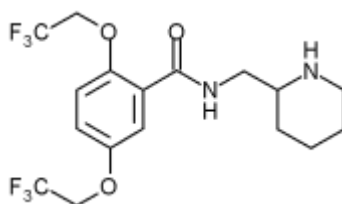
La lidocaina è un anestetico locale che è utile nella terapia in acuto delle aritmie ventricolari<sub>(10)</sub>. E' somministrata per via endovenosa. Quando la lidocaina è somministrata a tutti i pazienti con sospetto infarto del miocardio, l' incidenza della fibrillazione ventricolare viene ridotta. Tuttavia a lungo termine aumenta la mortalità, forse a causa del blocco cardiaco esacerbato o dell' insufficienza cardiaca causata dallo stesso farmaco, perciò la lidocaina non è più somministrata in unità coronariche.

### Effetti farmacologici

La lidocaina blocca i canali  $\text{Na}^+$  cardiaci sia aperti sia inattivati. Il recupero dal blocco è molto rapido, perciò essa esercita effetti più importanti in tessuti depolarizzati. La lidocaina non è utile in aritmie atriali probabilmente a causa del fatto che i potenziali di azione atriali sono così brevi che il canale  $\text{Na}^+$  si trova nello stato inattivato solo per poco tempo rispetto ai tempi di recupero diastolico, che sono relativamente lunghi. In alcuni studi, questo farmaco ha incrementato la corrente  $I_{K1}$  ma il significato clinico di questo effetto non è conosciuto. La lidocaina può iperpolarizzare le fibre Purkinje depolarizzate dai ridotti livelli di potassio extracellulare o da stiramento meccanico. L'incrementata velocità di conduzione risultante può essere anti-aritmica. La lidocaina riduce l'automaticità riducendo la pendenza della fase 4 ed alterando la soglia per l'eccitabilità. La durata del PA non è alterata di solito oppure è abbreviata; tale riduzione può essere dovuto al blocco dei pochi canali  $\text{Na}^+$  che si inattivano tardivamente durante il PA. La lidocaina di solito non esercita alcun effetto sul periodo PR o sulla durata del periodo QRS; il periodo QT è inalterato o leggermente ridotto. Il farmaco esercita un piccolo effetto sulla funzione emodinamica benché siano stati riportati rari casi di peggioramento di insufficienza cardiaca associati all'uso di lidocaina, specialmente in pazienti con funzione ventricolare sinistra molto ridotta.

## 7.3 CLASSE I, SOTTOCLASSE C

### a) FLECAINIDE



Gli effetti della terapia con flecainide si ritiene siano dovuti al periodo di recupero ( $\tau_{\text{recovery}}$ ) molto lungo dal blocco del canale  $\text{Na}^+$ . Continua ad essere approvata per il mantenimento del ritmo sinusale in pazienti con aritmie sopraventricolari, inclusa la FA in cui sia assente una patologia strutturale cardiaca<sub>(10)</sub>.

### Effetti farmacologici

La flecainide blocca la corrente del  $\text{Na}^+$  e la corrente  $I_{Kr}$  in vitro. Inoltre blocca le correnti del  $\text{Ca}^{++}$  in vitro. La durata del potenziale di azione è abbreviata nelle cellule del Purkinje, probabilmente a causa del blocco dei canali del  $\text{Na}^+$  ad apertura tardiva ma lo prolunga nelle cellule ventricolari. Non causa EADs o torsade de pointes. Nel tessuto atriale, questo farmaco prolunga marcatamente i potenziali di azione a velocità rapide, un effetto farmacologico antiaritmico particolarmente desiderabile. Questo effetto contrasta con quello della chinidina che prolunga i potenziali di azione cardiaci a frequenze più basse. La flecainide prolunga la durata degli intervalli PR, QRS, QT anche a frequenze cardiache normali.

### Effetti avversi

La flecainide è un farmaco ben accettato da parte dei pazienti; l'effetto collaterale non-cardiaco più comune consiste nella visione offuscata ed è un effetto correlato al dosaggio. Può esacerbare l'insufficienza cardiaca congestizia in pazienti con funzione ventricolare sinistra depressa. Gli effetti avversi più seri consistono nell'esacerbazione o nella genesi di aritmie

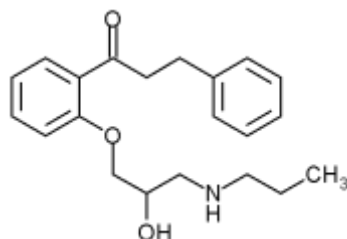


potenzialmente letali. Queste includono l'accelerazione delle frequenze ventricolari in pazienti con flutter atriale, aumentata frequenza di episodi di tachicardia ventricolare ed aumentata mortalità in pazienti convalescenti da un infarto miocardico. Come discusso prima, è probabile che tutti questi effetti siano attribuibili al blocco dei canali  $\text{Na}^+$ . La flecainide potrà inoltre causare blocco cardiaco in pazienti con patologia del sistema di conduzione.

#### **Farmacocinetica clinica**

Il metabolismo avviene mediante l'enzima CYP2D6, il cui livello di espressione varia molto tra individuo ed individuo. Anche in pazienti in cui questa via è assente a causa del polimorfismo genico, oppure tale enzima è inibito da altri farmaci come chinidina e fluoxetina, l'escrezione renale è sufficiente per prevenire l'accumulo del farmaco. Nei rari pazienti in cui si verifica disfunzione renale e mancanza dell'isoforma CYP2D6 attiva, il farmaco può accumularsi fino a raggiungere concentrazioni plasmatiche tossiche.

#### **b) PROPAFENONE**

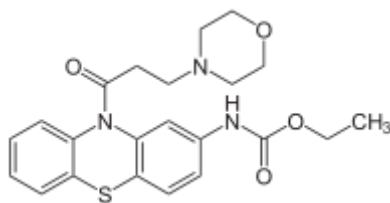


Il propafenone è un bloccante del canale  $\text{Na}^+$  che si dissocia lentamente. Alcuni dati suggeriscono che, come flecainide, anche propafenone blocca i canali del  $\text{K}^+$ . Il suo effetto farmacologico più importante è quello di rallentare la conduzione in tessuti a risposta rapida. Il farmaco è prescritto come racemo; mentre gli enantiomeri non differiscono nelle loro proprietà bloccanti il canale  $\text{Na}^+$ , (S)-(+)-propafenone è un antagonista del recettore  $\beta$ -adrenergico. Il propafenone prolunga la durata del periodo PR e QRS e la terapia cronica per via orale è utilizzata per mantenere il ritmo sinusale in pazienti con tachicardie sopraventricolari, inclusa la fibrillazione atriale. Effetti avversi durante la terapia con propafenone sono rappresentati da accelerazione della risposta ventricolare in pazienti con flutter atriale, aumentata frequenza o severità di episodi di tachicardia ventricolare, esacerbazione di insufficienza cardiaca ed effetti avversi dovuti al blocco  $\beta$ -adrenergico come la bradicardia e il broncospasmo.<sup>(10)</sup>

#### **Farmacocinetica clinica**

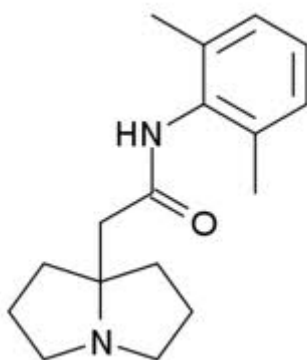
È ben assorbito ed è eliminato sia per via epatica che per via renale. L'attività di CYP2D6, un enzima che funzionalmente è assente in circa il 7% dei Caucasici e degli Afro-Americani, è un determinante maggiore della concentrazione plasmatica di propafenone e perciò dell'azione clinica del propafenone. L'attività di CYP2D6 può essere inibita marcatamente da un certo numero di farmaci, inclusi chinidina e fluoxetina. Nei soggetti che sono estesi metabolizzatori e che ricevono tali farmaci le dosi devono essere aumentate; nei soggetti che sono metabolizzatori scarsi, le concentrazioni di propafenone plasmatico maggiori di 1  $\mu\text{g/ml}$  sono associate ad effetti clinici dovuti al blocco del recettore  $\beta$ -adrenergico, come la riduzione della frequenza cardiaca sotto sforzo.

### c) MORICIZINA



La moricizina è un analogo fenotiazinico con proprietà bloccanti il canale  $\text{Na}^+$  utilizzato nel trattamento cronico delle aritmie ventricolari. Moricizina va incontro ad un esteso metabolismo di primo passaggio epatico; a dispetto della sua breve emivita, il suo effetto anti-aritmico può persistere per molte ore dopo una singola dose, suggerendo che alcuni dei suoi metaboliti possano essere attivi<sub>(10)</sub>

### d) PILSICAINIDE



Pilsicainide (Sunrhythm, Suntory Ltd) è un agente anti-aritmico di classe I privo di effetto inotropo negativo. Pilsicainide ha dimostrato modesta efficacia nel convertire la FA a ritmo sinusale, con una frequenza di conversione del 45% entro 90 minuti in pazienti con FA ad inizio recente, rispetto all' 8.6% trattato con placebo ed era inefficace in FA di durata maggiore <sub>(12)</sub>. Il farmaco non ha mostrato alcuna superiorità rispetto ad altri membri della sua stessa classe (IC) nel mantenere il ritmo sinusale a lungo termine ed ha esibito un profilo di effetti avversi simile a quello di altri farmaci di classe IC<sub>(11)</sub>.

**Tabella 2** Effetti in vivo di farmaci anti-aritmici di classe I (bloccanti del canale Na<sup>+</sup>) sulla FA e la elettrofisiologia atriale in modelli animali o studi clinici di FA (1)

Farmaco di classe I	Modello in vivo/studio clinico	Specie	FA	ERP	$\theta$	$\lambda$	CL	Riferimenti
Cibenzolina	AF cronica ATP acuto FA clinica	Capra Uomo Uomo	Term/lascia inalt. suscett. Term. Term.	A A	R	LI/R	A A A	Wijffels ed al. 1999; Brugada ed al.1993 Brugada ed al.1993
Disopiramide	Insulto atriale FA clinica	Cane Uomo	Term R vuln.	A A	R		A	Inoue ed al. 1997 Ishibashi ed al.1995
Flecainide	Stimolazione colinergica Ischemia atriale Asfissia FA cronica /ATP	Cane Cane Ratto Capra, cane	Term/R dur Stab.dur. R dur./lascia inalt Vuln. Term/Lascia inalt Vuln/dur	A A	R	A	A	Wang ed al.92; Rivard ed al.2007 Haugan ed al 2004 Wijffels ed al 99 Shinigawa ed al03; Duytschaever 05;Eijsbouts 06
	ATP acuto FA clinica	Uomo Uomo	Term. Term.	A			A A	Biffi ed al 99 Kirchhof ed al. 2005; Tuan ed al. 10
Lidocaina	Stim. colinergica	Cane	Term					David ed al. 1990
Moricizina	Pericardite	Cane	Term	A	R		A	Ortiz ed al. 1994
Pilsicainide	Stim. colinergica	Cane	Term	A	R	A	A	Hayashi ed al.98; Kanki ed al.98;
Procainamide	Stim. colinergica Insulto atriale ATP acuto FA clinica	Cane Cane Uomo Uomo	Term/R inc. R inc./durata Term.	A A LI	R	A	A A A	Wang ed al. 93; Vereckei ed al.01; Derackchan ed al. 94; Jalil ed al 97 Yu ed al.98 Fujikied al. 01
Propafenone	Stim. colinergica Insulto atriale ATP cronico ATP acuto FA acuta	Cane Cane Cane Uomo Uomo	Term/inc./LS durata Term Term. Term./R inc/dur Term	A A A LI A	R R R	A	A A A A A	Wang ed al. 93; Niu ed al.'09; Inoue ed al. '91; Derackchaned al '94; Chandra ed al. 04 Yu ed al. 98; Biffi ed al. 99 Tai ed al. 98
Chinidina	Insulto atriale FA cronica	Cane Capra	Term Term/ lascia inalt vul	A LI/A	R LI/R	LI LI	A A	Cha ed al '96 Wijffels ed al. 1999, 2000

Term=terminazione in acuto di FA dopo la somministrazione del farmaco.AF= atrial fibrillation (fibrillazione atriale) ATP=atrial tachypacing (rapida stimolazione atriale)

A=aumenta R=riduce LI= lascia inalterata

## 7.4 STUDI CLINICI MECCANICISTICI DI FARMACI DI CLASSE I

Gli effetti elettrofisiologici atriali di molti farmaci di classe I sono stati valutati anche in pazienti (Tab 2). Tali effetti sono stati studiati dove è stato possibile misurare il periodo refrattario effettivo, dopo la conversione di brevi episodi di FA indotta<sub>(1)</sub>.

La procainamide ed il propafenone non aumentavano il periodo refrattario effettivo, eppure riducevano la durata della FA. Cibenzolina e flecainide aumentavano la lunghezza del ciclo della fibrillazione atriale (AFCL: parametro eco indiretto che stima il ritardo nell'accoppiamento elettro-meccanico atriale durante la fibrillazione atriale) e determinavano la fine della FA. Al contrario, in pazienti in FA cronica (associata anche ad abbreviamento del periodo refrattario effettivo e della lunghezza del ciclo della fibrillazione atriale) (tab 1), disopamiride, flecainide e propafenone, aumentavano il periodo refrattario effettivo atriale. L'aumento del periodo refrattario effettivo per mezzo di flecainide, era associato con l'aumento della durata del potenziale di azione (APD) e con l'aumento della refrattarietà "post-depolarizzazione"<sup>(13)</sup>. Anche la procainamide, la cibenzolina, la flecainide e il propafenone aumentavano l'AFCL (tab 2) . Si può pensare che l'aumento di ERP indotto da

farmaci di classe I in pazienti con FA cronica possa contribuire alla soppressione del rientro circolare.

## **7.5 POTENZIALE SOPPRESSIONE DELL'ATTIVITA' ARITMICA NON RIENTRANTE TRAMITE FARMACI DI CLASSE I**

Gli effetti antiaritmici di alcuni farmaci di classe I possono contribuire alla soppressione dell'attività aritmica non rientrante. Per esempio, nelle cellule ventricolari di topo in vitro, flecainide riduceva l' aumento di frequenza causato da adrenalina e questo evento era associato ad una riduzione nella liberazione spontanea di  $Ca^{++}$  dal reticolo sarcoplasmatico (14). Tuttavia tale meccanismo deve essere ancora dimostrato nell'atrio(1).

## **8) FARMACI DI CLASSE II. MECCANISMI ELETTROFISIOLOGICI DI SOPPRESSIONE DI FA IN VIVO.**

### **8.1 BLOCCO DEI RECETTORI $\beta$ -ADRENERGICI**

La stimolazione  $\beta$ -adrenergica incrementa l' intensità della corrente del  $Ca^{++}$  e rallenta la sua inattivazione, incrementa l' estensione delle correnti ripolarizzanti del potassio e del cloruro, accresce la corrente pacemaker (per cui aumenta la frequenza del nodo seno-atriale) e in condizioni patofisiologiche, può incrementare sia le aritmie mediate da post-depolarizzazioni precoci (EADs) sia quelle mediate da post-depolarizzazioni ritardate (DADs)(10). Gli incrementi plasmatici di adrenalina associati a forte stress (per esempio infarto miocardico acuto e ripresa dopo arresto cardiaco) abbassano il potassio sierico, specialmente nei pazienti che ricevono una terapia cronica con diuretici. Gli antagonisti dei recettori  $\beta$ -adrenergici inibiscono questi effetti e possono essere anti-aritmici poiché riducono la frequenza cardiaca, il sovraccarico di  $Ca^{++}$  intracellulare e inibiscono l'automaticità mediata dalle post-depolarizzazioni. L'ipokaliemia causata da adrenalina sembra essere mediata dai recettori  $\beta_2$  adrenergici ed è bloccata da antagonisti non cardioselettivi come propranololo. In un tessuto ischemico, i  $\beta$ -bloccanti fanno sì che sia aumentata l'energia necessaria perché il cuore sia in fibrillazione, tale azione è un indiretto effetto antiaritmico. Benché il preciso meccanismo non sia stato individuato, questi effetti possono contribuire alla ridotta mortalità causata da infarto osservata in studi clinici di terapia cronica con  $\beta$ -bloccanti, incluso propranololo, timololo e metoprololo. E' stato dimostrato che atenololo e metoprololo riducono la mortalità nella prima settimana seguente all' infarto miocardico. Come con i bloccanti del canale  $Ca^{++}$  e la digitale, i  $\beta$ -bloccanti incrementano la durata della conduzione nel nodo atrio-ventricolare (l' intervallo PR appare aumentato) e prolungano la refrattarietà del nodo AV; per cui sono utili nel determinare la fine delle aritmie rientranti che coinvolgono il nodo AV e nel controllare la risposta ventricolare nella FA o nel flutter. In molti (ma non tutti) pazienti con la sindrome QT prolungata congenita, così come in molti altri pazienti, le aritmie sono innescate da stress fisico od emozionale. I  $\beta$ -bloccanti possono essere utili in questi casi. Effetti avversi del  $\beta$ -blocco includono affaticamento, broncospasmo, ipotensione, impotenza, depressione, aggravamento dell' insufficienza cardiaca, peggioramento dei sintomi dovuti alla patologia vascolare periferica e mascheramento dei sintomi dell' ipoglicemia nei pazienti diabetici. In pazienti con aritmie dovute ad un eccesso di stimolazione simpatica i  $\beta$ -bloccanti possono

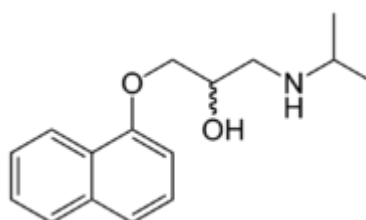
causare una non bilanciata stimolazione  $\alpha$ -adrenergica con risultante severa ipertensione e/o aritmie mediate dall'attività  $\alpha$ -adrenergica. In tali pazienti, le aritmie dovrebbero essere trattate sia con antagonisti  $\alpha$ -adrenergici, sia con antagonisti  $\beta$ -adrenergici o con un farmaco come labetalolo che combina proprietà  $\alpha$  e  $\beta$ -bloccanti. Un' interruzione improvvisa di una terapia cronica con  $\beta$ -bloccanti può dar luogo a sintomi di rebound, inclusa ipertensione, aumentata angina e aritmie; perciò il dosaggio dei  $\beta$ -bloccanti è diminuito lentamente nell' arco di due settimane.

**Tabella recettori <sup>(6)</sup>**

	Cromos.	Localizzazione	Effetto mediato
$\alpha_{1a}$	8	Cuore, fegato, cervelletto, corteccia cerebrale, prostata, polmone, vas deferens, vasi sanguigni	Contrazione del muscolo liscio, vasocostrizione in numerose arterie e vene. Con $\alpha_{1b}$
$\alpha_{1b}$	5	Rene, milza, polmone, corteccia cerebrale Vasi sanguigni	Sottotipo più abbondante nel cuore; con $A_{1a}$ promuove la crescita cardiaca e strutturale
$\alpha_{1d}$	20	Piastrine; corteccia cerebrale, prostata, ippocampo, aorta, arterie coronarie	Recettore predominante che causa vasocostrizione aortica e delle arterie coronarie
$\alpha_{2a}$	10	Piastrine, corteccia cerebrale, locus coeruleus, midollo spinale, neuroni simpatici; gangli autonomi	Autorecettore predominante inibitorio nei dendriti neuronali simpatici; media anche anti-nocicezione, sedazione, ipotensione ed ipotermia
$\alpha_{2b}$	2	Fegato, rene, vasi sanguigni	Vasocostrizione $\alpha_2$ indotta
$\alpha_{2c}$	4	Corteccia cerebrale	Recettore che modula la trasmissione dopaminergica; recettore predominante che inibisce la medulla adrenergica;
$\beta_1$	10 <sub>q24q26</sub>	Cuore, rene, adipociti, altri tessuti	Sul cuore effetto inotropo e cronotropo positivo
$\beta_2$	5 <sub>q32q32</sub>	Cuore, vasi, bronchi e muscolatura liscia GI; ghiandole, leucociti, adipociti	Sulla muscolatura liscia bronchiale e su vasi produce rilassamento; altamente polimorfico
$\beta_3$	8 <sub>p12-p11.2</sub>	Tessuto adiposo; tratto GI; altri tessuti	Effetti metabolici

## 8.2) $\beta$ - BLOCCANTI NON SELETTIVI

### a) PROPRANOLOLO



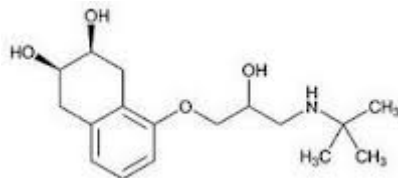
Il propranololo interagisce con i recettori  $\beta_1$  e  $\beta_2$  con uguale affinità, manca di attività simpaticomimetica intrinseca, non blocca i recettori  $\alpha$ . <sup>(10)</sup>

#### Uso terapeutico:

Propranololo è utilizzato per trattare le aritmie sopraventricolari o le tachicardie sopraventricolari, le contrazioni premature ventricolari, le tachiaritmie indotte da digitale, l'infarto del miocardio, il feocromocitoma, e nella profilassi dell' emicrania. E' stato anche utilizzato per varie indicazioni non approvate, inclusi i tremori parkinsoniani (solo nella formulazione a rilascio prolungato), acatisia causata da farmaci antipsicotici, sanguinamento variceale nell'ipertensione portale, disordine di ansietà generalizzato. Propranololo può essere somministrato endovena per la soppressione di aritmie che minacciano la vita o a pazienti sotto anestesia. In queste circostanze la dose usuale è di 1-3mg, somministrati lentamente (meno di un mg per minuto) con attenta e frequente misurazione della pressione sanguigna, ECG e funzione cardiaca. Se non è ottenuta una risposta adeguata, dopo alcuni minuti viene

somministrata una seconda dose . Se la bradicardia è eccessiva, potrebbe essere somministrata atropina per aumentare la frequenza cardiaca. Il passaggio alla terapia orale dovrebbe essere iniziato il prima possibile.

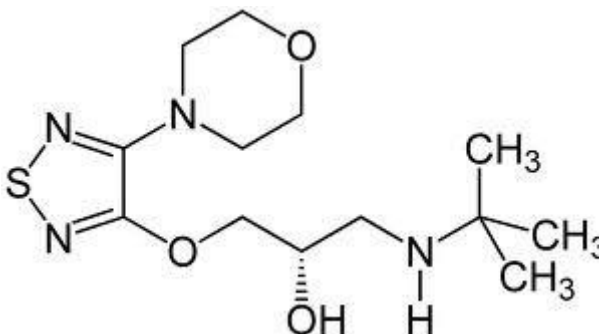
#### b) NADOLOLO



Nadololo è un antagonista a lunga durata di azione con uguale affinità per i recettori  $\beta_1$  e  $\beta_2$ . E' privo di entrambe le attività stabilizzante di membrana e simpaticomimetica intrinseca. Una caratteristica che distingue il nadololo è la sua relativa lunga emivita da 12 a 24 ore. Può essere utilizzato per trattare ipertensione ed angina pectoris<sup>(10)</sup>.

Nadololo è molto solubile in acqua ed è assorbito in modo incompleto dall' intestino. La sua biodisponibilità è di circa il 35%. La variabilità interindividuale è minore di quella del propranololo. La bassa liposolubilità può risultare in minori concentrazioni del farmaco nel cervello.

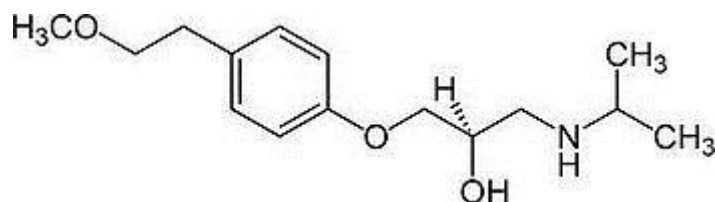
#### c) TIMOLOLO



Timololo è un potente antagonista del recettore  $\beta$ -adrenergico non selettivo. Non possiede attività intrinseca simpaticomimetica o stabilizzante di membrana. E' utilizzato per trattare ipertensione, insufficienza cardiaca congestizia, anche se in questo caso l'uso in pazienti sensibili può aggravare la sintomatologia<sup>(10)</sup>.

### 8.3)ANTAGONISTI $\beta_1$ SELETTIVI

#### a)METOPROLOLO

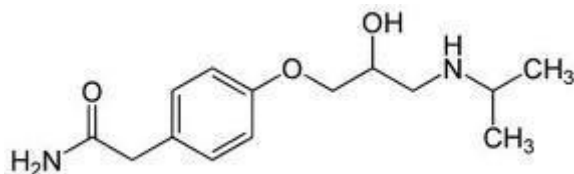


Metoprololo è un antagonista recettoriale  $\beta_1$  selettivo che è privo di attività simpaticomimetica intrinseca e attività stabilizzante di membrana<sup>(10)</sup>.

##### Usi terapeutici:

E' utilizzato nel trattamento dell'ipertensione, di solito in modo che la quantità stabilita (ad esempio 100 mg) sia distribuita in due somministrazioni (da 50 mg ciascuna). E' utilizzato nella terapia dell' angina stabile e per via endovenosa per il trattamento dell' infarto miocardico acuto. E' controindicato per l' infarto acuto del miocardio in pazienti con frequenze cardiache minori di 45 battiti per minuto, blocco cardiaco superiore al primo grado (intervallo PR > 0,24 secondi) pressione sistolica < 100 mmHg o insufficienza cardiaca da moderata a severa. Metoprololo ha dimostrato efficacia nell' insufficienza cardiaca cronica. E' stato dimostrato con studi clinici randomizzati di essere associato con una forte riduzione nella mortalità derivante da qualunque causa ed ospedalizzazione per insufficienza cardiaca ed una modesta riduzione nell' ospedalizzazione per qualunque causa.

#### b)ATENOLOLO

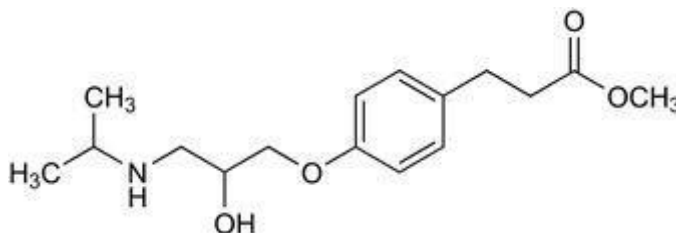


Atenololo è un antagonista  $\beta_1$  selettivo che è privo di attività simpaticomimetica intrinseca e di attività stabilizzante di membrana. Atenololo è molto idrofilo e sembra penetrare nel SNC solo in misura ridotta. La sua emivita è più lunga di quella del metoprololo<sup>(10)</sup>.

##### Usi terapeutici

Viene utilizzato per la terapia dell' ipertensione con dosaggi che inizialmente sono pari a 50mg al giorno e che possono essere aumentati a 100 mg al giorno qualora non sia evidenziata adeguata risposta terapeutica. E' utilizzato in pazienti anziani poiché ha evidenziato efficacia contro l' ipertensione (come unico disturbo cardiovascolare) in combinazione con diuretici.

### c) ESMOLOLO

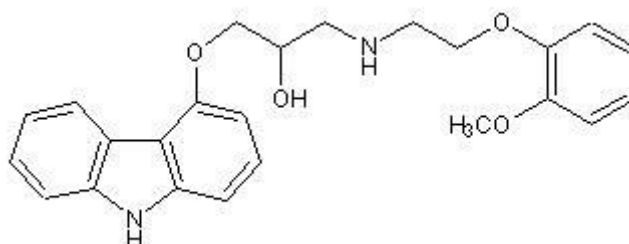


Esmololo è un antagonista  $\beta_1$  selettivo con una durata di azione molto breve. Ha ridotta attività simpaticomimetica intrinseca, mentre manca di attività stabilizzante di membrana. Esmololo è somministrato per via endovenosa ed è utilizzato qualora sia richiesta un'azione  $\beta$ -bloccante di breve durata oppure in pazienti malati che si trovano in situazione critica nei quali, cioè, effetti avversi quali bradicardia, insufficienza cardiaca o ipotensione possano necessitare di una rapida riduzione dell'attività farmacologica. Esmololo ha un'emivita di circa 8 minuti ed un volume di distribuzione apparente di circa 2 L/Kg. Il farmaco contiene un legame estereo ed è idrolizzato rapidamente dalle esterasi eritrocitarie. L'emivita del metabolita acido carbossilico è molto più lunga (4 ore) e si accumula durante l'infusione prolungata dell'esmololo<sup>(10)</sup>.

### 8.4) $\beta$ -BLOCCANTI DI TERZA GENERAZIONE

Oltre agli antagonisti recettoriali classici non-sottotipo specifici e quelli  $\beta_1$ -selettivi, esiste una serie di farmaci che possiede azioni vasodilatatorie. Questi effetti sono prodotti attraverso una varietà di meccanismi, incluso il blocco del recettore  $\alpha_1$ -adrenergico (labetalolo, carvedilolo, bucindololo, bevantololo, nipradilolo), aumentata produzione di NO (celiprololo, nebivololo, carteololo, bopindololo e nipradololo), proprietà  $\beta_2$ -agoniste (celiprololo, carteololo, bopindololo), blocco dell'ingresso del Ca<sup>++</sup> (carvedilolo, betaxololo, bevantololo), apertura dei canali K<sup>+</sup> (tilisololo), o un'azione antiossidante (carvedilolo).<sup>(10)</sup>

### CARVEDILOLO



Carvedilolo è un antagonista del recettore  $\beta$  che ha un profilo farmacologico unico. Blocca i recettori  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ed  $\alpha_1$  in modo simile al labetalolo ma anche effetti antiossidanti ed antiproliferativi. Ha attività stabilizzante di membrana ma manca di attività simpaticomimetica intrinseca. Carvedilolo produce vasodilatazione. Si ritiene che le proprietà addizionali (per esempio gli effetti antiossidanti ed antiproliferativi) contribuiscano agli effetti benefici visti nel trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia. Carvedilolo non



aumenta la densità dei recettori  $\beta$  e non è associato con alti livelli di attività agonista inversa<sub>(10)</sub>.

### **Effetti farmacologici**

Carvedilolo è stato valutato in vari studi clinici in doppio cieco randomizzati. Questi studi hanno mostrato che il carvedilolo migliora la funzione ventricolare e riduce la mortalità e la morbidità in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia di grado moderato o severo. Molti esperti lo raccomandano come il trattamento di scelta in questa situazione. Inoltre il carvedilolo in combinazione con una terapia convenzionale riduce la mortalità ed attenua l'infarto miocardico. In pazienti con insufficienza cardiaca cronica, carvedilolo riduce l'influenza simpatica ma non è chiaro se la vasodilatazione mediata dal recettore  $\alpha_1$  viene mantenuta per lunghi periodi di tempo.

### **8.5) USO CLINICO DEI BLOCCANTI IN FIBRILLAZIONE ATRIALE**

Gli antagonisti dei recettori  $\beta$ , come i  $\beta_1$ -bloccanti esmololo e metoprololo e i bloccanti  $\beta_1/\beta_2$  (propranololo), sono adesso raccomandati per il controllo della frequenza e per prevenire la FA seguente ad intervento cardiaco. Il carvedilolo, un bloccante  $\beta_1/\beta_2/\alpha_1$ , è raccomandato anche per il controllo della frequenza. Tuttavia alcuni  $\beta$ -bloccanti sono anche indicati per il controllo del ritmo a lungo termine, specialmente nella FA indotta da sforzo (Camm et al., 2010)<sub>(2)</sub>. Ci sono relativamente pochi studi sui meccanismi elettrofisiologici atriali dei  $\beta$ -bloccanti pertinenti al controllo del ritmo usando modelli di FA in vivo <sub>(1)</sub>. (tab 3).

### **8.6) INIBIZIONE DELL'ATTIVITA' NON RIENTRANTE MEDIANTE UN BETA BLOCCO ACUTO**

Negli studi sulla stimolazione locale del nervo, (Tab 3) l'esmololo e il propranololo hanno ridotto la suscettibilità nei confronti dell'attività focale ripetitiva della vena polmonare e nei confronti della depolarizzazione atriale prematura<sub>(1)</sub>. Questo potrebbe inibire l'automaticità anormale, le post-depolarizzazioni o il rientro indotto da attivazione combinata adrenergica-colinergica. Gli studi in vitro, suggerivano che il blocco  $\beta_1$  poteva sopprimere le post depolarizzazioni precoci EADs o l'automaticità anormale prodotta rispettivamente dalla stimolazione nervosa locale o dalla noradrenalina. Numerosi studi, soprattutto in vitro<sub>(15)</sub> indicano che i Beta bloccanti possono prevenire l'attività non rientrante indotta dalle catacolamine, inibendo principalmente la fosforilazione di proteine implicate nel rilascio del  $Ca^{++}$  intracellulare, diminuendo così  $I_{CaL}$  e il carico eccessivo di  $Ca^{++}$ . Coerentemente con quanto detto, nell'insufficienza cardiaca indotta dalla rapida stimolazione ventricolare cardiaca, che eleva le catacolamine circolanti<sub>(16)</sub> e promuove un sovraccarico di  $Ca^{++}$  e DADs (post-depolarizzazioni ritardate)<sub>(17)</sub>, il propranololo diminuiva la suscettibilità alla FA (tab 3)

**Tabella 3**Effetti in vivo di farmaci anti-aritmici di classe II ( $\beta$  bloccanti) sulla FAe sull' elettrofisiologia atriale in modelli animali o studi clinici di FA.

Farmaco di classe II	Modello in vivo/studio clinico	Specie	FA	ERP	$\theta$	$\lambda$	CL	RIFER.
ESMOLOLO	Stimolazione del nervo locale	Cane	R vul.					Schauerte ed al. '01
NADOLOLO	Stim. colinerg. Ischemia atriale	Cane Cane	LI dur. R inc./dur.	A	A		LI	Rivard ed al. '07 Rivard ed al. '07
PROPRANOLOLO	HF; VTP 2-6 sett. Stim nervo locale Asfissia FA cronica ATP acuta	Cane Cane Ratto Capra Uomo	R vul R vul LI vul/R dur R inc/dur				LI	Stambler ed al. '03 Schauerte ed al '01 Haugan ed al .04 Wijffels ed al.97 Yu ed al.1998

Vedi legenda della tabella 2 per le definizioni

## 8.7) RIMODELLAMENTO FARMACOLOGICO MEDIANTE $\beta$ - BLOCCO CRONICO.

Un possibile meccanismo di inibizione del rientro da parte dei Beta bloccanti, è rappresentato da un prolungamento del periodo refrattario effettivo atriale nell' uso a lungo termine, definito rimodellamento farmacologico. Questo e' stato dimostrato nei conigli dopo 6 giorni di trattamento con  $\beta_1$  o con  $\beta_1/\beta_2$  bloccante<sub>(18)</sub> ed e' verificato con la terapia con  $\beta_1$  bloccanti in pazienti in ritmo sinusale<sub>(15)</sub>. Tra gli studi della tab 3 , i beta bloccanti sono stati somministrati in tutti i modelli di FA acuta eccetto quelli cronici per cui non ci si dovrebbe aspettare effetti causati da questi farmaci sulla FA tramite tale rimodellamento farmacologico. Se da una parte è possibile che un periodo sufficientemente lungo di Beta blocco causi il rimodellamento farmacologico, tuttavia potrebbe non emergere un abbreviamento del periodo refrattario effettivo dovuto al rimodellamento elettrico causato da FA, per cui l'aumento del periodo refrattario effettivo in assenza di FA<sub>(18)</sub>; potrebbe realisticamente contribuire a mantenere il ritmo sinusale.

## 9) FARMACI DI CLASSE III CHE PROLUNGANO LA DURATA DEL POTENZIALE DI AZIONE):

### 9.1) PROLUNGAMENTO DEL POTENZIALE DI AZIONE

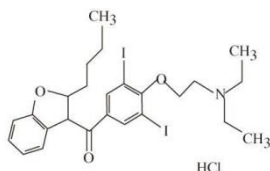
Gran parte dei farmaci che prolungano il potenziale di azione lo fanno mediante il blocco delle correnti  $K^+$ , di solito  $I_{Kr}$ , benché anche un'aumentata corrente in ingresso del  $Na^+$  possa causare un prolungamento<sub>(10)</sub>. Un' aumentata corrente in ingresso può essere alla base del prolungamento QT (e della soppressione dell' aritmia) mediante ibutilide. Il blocco dei canali  $K^+$  cardiaci incrementa la durata del potenziale di azione e riduce l' automaticità normale. Un aumento della durata del potenziale di azione, evidenziato da un aumento dell' intervallo QT, aumenta la refrattarietà e perciò potrebbe rappresentare un modo efficace per trattare il rientro. Sperimentalmente, il blocco del canale  $K^+$  produce una serie di effetti positivi: ridotta richiesta di energia di defibrillazione, inibizione della fibrillazione ventricolare dovuta ad ischemia acuta, aumentata contrattilità. Gran parte dei farmaci bloccanti il canale  $K^+$  interagiscono inoltre con i recettori  $\beta$ -adrenergici (sotalolo) o altri canali (amiodarone e chinidina). Amiodarone e sotalolo sembrano essere efficaci almeno quanto i farmaci con la proprietà caratterizzante di bloccare il canale  $Na^+$  sia in aritmie atriali che ventricolari. Sono

inoltre disponibili farmaci che hanno esclusivamente la capacità di prolungare il PA (dofetilide ed ibutilide) .

### **Tossicità di farmaci che prolungano l' intervallo QT**

Gran parte di questi farmaci prolungano i potenziali di azione cardiaci soprattutto quando la frequenza cardiaca di base è lenta (cioè hanno la caratteristica uso-dipendenza opposta) e questo fatto può scatenare la torsione di punta. Questo effetto di solito è osservato con farmaci antiaritmici che prolungano il periodo QT e può intervenire più raramente con farmaci che sono usati per indicazioni non cardiache. Per tali agenti, il rischio di torsione di punta può manifestarsi solo dopo un utilizzo cronico ed il riconoscimento di questo pericolo ha spesso costretto alla riduzione dell'uso del farmaco. Per ragioni sconosciute, la torsione di punta causata da farmaci antiaritmici è significativamente più comune in donne<sup>(10)</sup>.

### **a)AMIODARONE**



Amiodarone esercita una molteplicità di effetti farmacologici, nessuno dei quali è chiaramente correlato alle sue proprietà di sopprimere l' aritmia. E' un analogo strutturale dell' ormone tiroideo ed alcune delle sue azioni antiaritmiche e la sua tossicità possono essere attribuibili ad interazioni con i recettori nucleari dell' ormone tiroideo. E' altamente lipofilo, viene concentrato in molti tessuti ed è eliminato in maniera estremamente lenta. Di conseguenza, effetti avversi possono essere risolti lentamente. Il farmaco è indicato per la terapia orale in pazienti con tachicardia ventricolare ricorrente o con fibrillazione resistente ad altri farmaci<sup>(10)</sup>.

Amiodarone per via orale è inoltre efficace nel mantenere il ritmo sinusale in pazienti con FA. La formulazione endovenosa è indicata per la terminazione in acuto della tachicardia ventricolare o della fibrillazione e sta soppiantando la lidocaina come terapia di prima linea per l' arresto cardiaco. Studi clinici di amiodarone orale hanno mostrato modesta riduzione della mortalità dopo infarto acuto del miocardio. A dispetto delle incertezze riguardo al suo meccanismo di azione e del potenziale di scatenare tossicità grave, amiodarone è adesso utilizzato molto spesso nel trattamento di aritmie comuni come la FA.

### **Effetti farmacologici:**

Gli effetti dell' amiodarone possono essere mediati dalla perturbazione della disposizione lipidica dei canali ionici. Il farmaco blocca i canali Na<sup>+</sup> inattivati e si ha una velocità di recupero dal blocco relativamente rapida. Inoltre esso riduce la corrente del Ca<sup>++</sup> , le correnti transitorie ritardate in uscita e le correnti rettificatrici in ingresso del K<sup>+</sup>; esercita un effetto bloccante adrenergico non competitivo. Amiodarone inibisce marcatamente l' automaticità anormale ed in gran parte dei tessuti prolunga la durata del potenziale di azione. Riduce la velocità di conduzione mediante il blocco del canale Na<sup>+</sup> e mediante un effetto sull' accoppiamento cellula- cellula, non ancora chiarito, che può essere particolarmente importante nel tessuto patologico. Prolungamento degli intervalli PR, QRS e QT e bradicardia del nodo del seno sono frequenti durante la terapia cronica. Amiodarone prolunga la

refrattarietà in tutti i tessuti cardiaci. Possono contribuire a questo effetto il blocco del canale Na<sup>+</sup>, la ripolarizzazione ritardata dovuta al blocco del canale K<sup>+</sup>.

### **Effetti avversi**

Ipotensione dovuta a vasodilatazione e depressione della performance miocardica sono frequenti con la formulazione endovenosa e possono essere dovute in parte al solvente. Anche se durante la terapia orale cronica può manifestarsi ridotta contrattilità, essa è insolita. Si osserva che effetti avversi sono insoliti durante regimi terapeutici per via orale; si preferisce questo approccio rispetto alla somministrazione di dosaggi elevati che causerebbero grave tossicità, se continuati a lungo termine. Durante la terapia orale di prevenzione, gli effetti collaterali richiedono tipicamente varie settimane per manifestarsi. Alcuni pazienti manifestano nausea durante la somministrazione per via endovenosa.

Gli effetti collaterali durante la terapia cronica sono proporzionali sia al dosaggio giornaliero sia all'effetto cumulativo (cioè dovuto al metabolismo lento del farmaco ad alla lunga emivita dei sottoprodotti) suggerendo che l'accumulo tissutale può esserne responsabile. L'effetto avverso più serio durante la terapia cronica con amiodarone è la fibrosi polmonare, che può insorgere rapidamente ed essere fatale. Sono fattori di rischio una patologia polmonare pregressa, un dosaggio giornaliero elevato (superiore a 400mg) e danni polmonari recenti, come la polmonite. Raggi X ripetuti sul torace o studi della funzione polmonare possono svelare tossicità precoce da amiodarone, tuttavia il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche non è utile. Altri effetti collaterali durante la terapia cronica includono microdepositi intracorneali (che spesso sono asintomatici), disfunzione epatica, sintomi neuromuscolari (più comunemente neuropatie periferiche o debolezza muscolare prossimale), fotosensibilità, ipo od iper tiroidismo. Il trattamento per la tossicità polmonare consiste nella cessazione dell'uso del farmaco, nella messa a punto di misure di supporto, inclusi i corticosteroidi; la riduzione del dosaggio può essere sufficiente se l'effetto avverso non minaccia la vita. Nonostante vi sia tipicamente marcato prolungamento QT e bradicardia durante la terapia cronica con amiodarone, torsione di punta ed altre tachiaritmie causate da farmaco sono insolite.

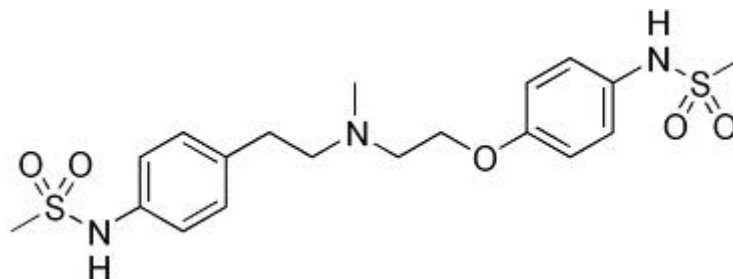
### **Farmacocinetica clinica:**

La biodisponibilità di amiodarone somministrato per via orale, è di circa il 30%, presumibilmente a causa di un ridotto assorbimento. Il farmaco si distribuisce nei lipidi. Dopo l'inizio di una terapia con amiodarone, un aumento del periodo refrattario effettivo, che è indicativo dell'effetto farmacologico, richiede varie settimane per manifestarsi. L'amiodarone è metabolizzato nel fegato grazie a CYP3A4 a desetil-amiodarone, un metabolita con effetti farmacologici simili a quelli del farmaco originale.

Quando la terapia con amiodarone viene interrotta in un paziente che l'ha ricevuta per vari anni, le concentrazioni plasmatiche declinano con un'emivita di settimane o mesi. Il meccanismo con cui amiodarone e desetil-amiodarone sono eliminati non è noto. E' stato proposto un range terapeutico di concentrazioni plasmatiche di amiodarone di 0.5-2 µg/ml. Comunque l'efficacia dipende apparentemente tanto dalla durata della terapia quanto dalla concentrazione plasmatica. Concentrazioni plasmatiche elevate non sono predittive di tossicità. A causa della sua eliminazione molto lenta, amiodarone viene somministrato una volta al giorno, l'omissione di una o due dosi durante la terapia cronicamente risulta nella ricomparsa dell'aritmia. Aggiustamenti del dosaggio non sono richiesti nella disfunzione epatica renale o cardiaca. L'amiodarone inibisce marcatamente il metabolismo epatico o l'

eliminazione renale di molti composti. Meccanismi identificati al momento includono l'inibizione di CYP3A4, di CYP2C9 e della glicoproteina P. Dosaggi di warfarin, altri antiaritmici (per esempio flecainide, procainamide e chinidina) o digossina di solito richiedono riduzione durante una terapia con amiodarone.

#### **b)DOFETILIDE**

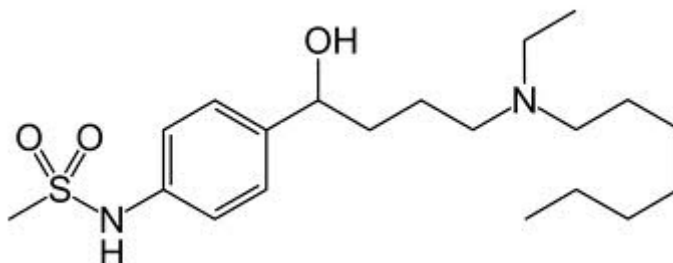


Dofetilide è un bloccante potente e selettivo della corrente I<sub>Kr</sub>. Come risultato di questa specificità, non sembra avere effetti farmacologici extra-cardiaci. Dofetilide è efficace nel mantenere il ritmo sinusale in pazienti con FA. Secondo uno studio, dofetilide non sembra modificare la mortalità in pazienti con insufficienza cardiaca di grado avanzato o in quelli che avevano subito un infarto miocardico acuto<sup>(10)</sup>.

#### **Effetti avversi:**

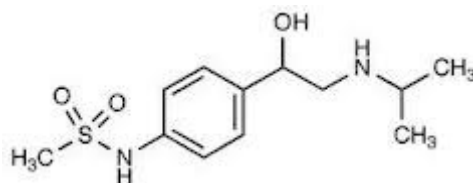
la *torsade de pointes* si è manifestata con una frequenza dell' 1 - 3% tra i pazienti durante gli studi clinici. In questi studi è stato effettuato un monitoraggio della frequenza cardiaca mediante ECG continuo, per mettere in evidenza un prolungamento marcato del periodo QT .

#### **c)IBUTILIDE**



Ibutilide è un bloccante della corrente I<sub>Kr</sub> che in alcuni sistemi attiva la corrente del Na<sup>+</sup> in ingresso. L'effetto del farmaco di prolungare il potenziale di azione potrebbe derivare da un altro meccanismo. Viene somministrato come rapida infusione per l'immediata conversione della FA o del flutter atriale. L'efficacia del farmaco è più alta in pazienti con flutter atriale (dal 50% al 70%) rispetto a quelli con FA (dal 30% al 50%). Nella FA, la frequenza di conversione è più bassa quando l'aritmia si è manifestata a lungo. L'effetto tossico più grave con ibutilide è la *torsade de pointes* che avviene in circa il 6% dei pazienti e richiede un'immediata cardioversione in più di 1/3 dei pazienti. Il farmaco subisce un esteso metabolismo di primo passaggio e perciò non è usato oralmente. Ha emivita variabile da 2 a 12 ore.<sup>(10)</sup>.

#### d)SOTALOLOLO



Il sotalolo è un antagonista non selettivo del recettore  $\beta$ -adrenergico che prolunga i potenziali di azione cardiaci inibendo la corrente rettificatrice ritardata e probabilmente altre correnti del potassio. Il sotalolo è un racemo, l'isomero L è molto più potente come antagonista del recettore  $\beta$ -adrenergico ma i due sono equipotenti come bloccanti del canale K<sup>+</sup>. Sotalolo racemico è approvato negli Stati Uniti d'America in pazienti affetti sia da tachiaritmie ventricolari e fibrillazione atriale o flutter atriale<sup>(10)</sup>.

Studi clinici suggeriscono che sia efficace almeno quanto gran parte dei bloccanti del canale Na<sup>+</sup> nelle aritmie ventricolari.

Questo farmaco prolunga la durata del potenziale di azione nelle varie cellule cardiache e l'intervallo QT nell' ECG. Riduce l'automaticità, rallenta la conduzione attraverso il nodo AV, prolunga la refrattarietà del nodo AV bloccando sia i canali del K<sup>+</sup> sia i recettori  $\beta$ -adrenergici. Inoltre causa post-depolarizzazioni precoci e può causare *torsade de pointes*, specialmente quando la concentrazione sierica di potassio è bassa. Diversamente dalla chinidina, l'incidenza della *torsade de pointes* sembra dipendere dalla dose di sotalolo; la *torsade de pointes* è in assoluto la maggiore forma di tossicità con *overdose* di sotalolo. Casi sporadici avvengono a basso dosaggio, spesso in pazienti con disfunzione renale, poiché il sotalolo è eliminato mediante escrezione renale nella forma non coniugata.

#### 9.2) SOPPRESSIONE DEL RIENTRO CIRCOLARE TRAMITE EFFETTO DI CLASSE III

Gli effetti elettrofisiologici atriali della maggior parte di questi farmaci sono stati studiati in modelli in vivo animali. Tutti i farmaci potevano bloccare la FA in uno o più modelli e generalmente aumentavano il periodo refrattario effettivo atriale e la lunghezza del ciclo della fibrillazione atriale (tab 4)<sup>(1)</sup>. L'aumento del periodo refrattario effettivo atriale spesso era associato, o probabilmente derivava, da un prolungamento della ripolarizzazione atriale <sup>(19)</sup>, <sup>(20)</sup>, <sup>(21)</sup>, <sup>(13)</sup>. L'aumento della durata del potenziale di azione atriale è generalmente ascrivibile all'effetto di farmaci di classe III di bloccare I<sub>Kr</sub> atriale. Tuttavia, I<sub>Kr</sub> esiste anche nel ventricolo, e l'APD ventricolare aumenta per esempio per mezzo di dofetilide <sup>(22)</sup>, e rischia il prolungamento QT o la proaritmia ventricolare. L'aumento di ERP atriale è frequentemente uso dipendente opposto, cioè più elevato a basse frequenze, viceversa meno significativo ad elevate frequenze <sup>(23)</sup>, motivo per cui i farmaci di classe III possono essere inefficaci per concludere la FA, tuttavia possono prevenire il suo inizio<sup>(24)</sup>. I farmaci di classe III generalmente avevano poco o nessun effetto sulla velocità di conduzione atriale nei modelli animali ma la diminuivano in pazienti con FA cronica, ad esempio questo effetto è stato dimostrato con amiodarone o ibutilide (tab 4). La lunghezza d'onda atriale aumentava nella maggior parte degli studi, sempre associata con l'aumento del periodo refrattario effettivo e ciò faceva pensare ad un effetto generale di classe III che poteva sopprimere il rientro (fig 1). A supporto di ciò, il sotalolo, che aumentava il periodo refrattario effettivo e la lunghezza d'onda, aumentava anche la misura del circuito di rientro e diminuiva il numero degli impulsi

depolarizzanti che sono causa della FA<sub>(25)</sub>. Dofetilide, ibutilide e nifekalant aumentavano anche l'ERP e/oppure la lunghezza d'onda in quel modello (tab 4)

### 9.3) RIMODELLAMENTO FARMACOLOGICO GRAZIE ALL'AMIODARONE.

Un altro meccanismo potenzialmente antiaritmico di farmaci di classe III è il rimodellamento farmacologico per mezzo dell'amiodarone forse analogo a quello mediante  $\beta$ -blocco cronico (15). Così, il trattamento cronico con l'amiodarone (6 settimane) nei cani, aumentava l'APD90 e l'ERP e causava refrattarietà post-ripolarizzazione più in tessuti atriali isolati che ventricolari e inibiva la FA indotta da acetilcolina (48).

**Tabella 4**

Effetti in vivo di farmaci anti-aritmici di classe III (prolunganti il potenziale di azione) sulla FA e l'elettrofisiologia atriale in modelli animali o studi clinici di FA.

Farmaco di classe III	Modello in vivo/studio clinico	Specie	FA	ERP	$\theta$	$\lambda$	CL	Riferimenti
Amiodarone	Stim. Colinerg. Asfissia Aconitina FA cronica/ATP	Cane Ratto Gatto Capra, cane	R vul. R vul./dur Term Term/R vul/inc/dur	A/LI	A/R		A	Huang ed al. '06 Haugan ed al. '04 Winslow, 1981 Shinagawa ed al. '03; Ashiga ed al. '06; Linz ed al. '07
	ATP acuto FA clinica	Uomo Uomo	R inc/dur Term	LI A	LI/R		A	Yu ed al. '98 Tai ed al. 98; Pandozied al. '03; Maury & Zimmermann, '04; Rostock ed al. '05
Dofetilide	HF; VTP 2-6settim Dilat. atriale cronica  Stimol. colinergica	Cane Cane Cane	Term/ R vul/dur  Term/R vul Term/LI term/Rvul/LI dur.	A A A	LI R LI	A A	A A A	Li ed al. '00  Restivo ed al.2001  Nattel ed al 1998; Derakhchan ed al. '01;Rivard ed al. 07
	Ischem atriale Insulto atriale FA cronica/ATP	Cane Cane Capra, cane	LI dur Term LI Term/LI vul/dur	A A LI/A	LI R LI	A A LI/A	A A A	Rivard ed al. 2007 Cha ed al. '96 Li ed al.'00; Shinagawa ed al. '03; Blaauw ed al. '04;Chandra ed al. ' 04; Linz ed al. '07
Ibutilide	Stim. colinerg. Insulto atriale FA cronica/ ATP	Cane Cane Capra, cane	Term Term LI Term/LI vul/dur	A A LI/A	LI	A	A	Vereckei ed al. '01 Stump ed al.'05 Blaauw ed al. '04; Vereckei ed al. '04; Duytschaever ed al. 2005
	ATP acuto FA clinica	Uomo Uomo	Term Term	A A	R		A A	Sticherling ed al. 2002 Tai ed al.1998
Nifekalant	Stim. colinergica ATP cronico FA clinica	Cane Cane Uomo	Term Rvul/dur	A A A	LI LI R	A A	A	Hayashi ed al. 1998 Tang ed al. 2006 Minami ed al. 2004
Sotalolo	Stim. colinergica Asfissia FA cronica/ATP	Cane Ratto Capra, cane	LITerm/term/LIvul/Rvul R vul/dur Term/LIvul/dur/R vul/dur	A A/LI	LI LI	A LI	A A	Wang ed al. 1993, 1994; Derakhchan Haugan ed al. 2004 Wijffels Ed al.99, 00;Duytschaever ed al. '05; Sakamoto ed al.'09
	ATP cronico FA cronica	Uomo Uomo	R inc./dur LI vul	LI A			A	Yu ed al. '98; Tse & Lau 2002; Kirchhof ed al. '05

Vedi legenda della tabella 2 per le definizioni

## **10) FARMACI DI CLASSE IV (BLOCCANTI DEL CANALE $Ca^{++}$ ): EFFETTI ELETTROFISIOLOGICI IN MODELLI IN VIVO DI FA.**

### **10.1) BLOCCO DEL CANALE $Ca^{++}$**

Gli effetti più importanti dal punto di vista elettrofisiologico, risultanti dal blocco dei canali  $Ca^{++}$  cardiaci sono evidenziati nei tessuti a risposta lenta, quali il nodo seno-atriale ed il nodo atrio-ventricolare.<sup>(10)</sup>

Diidropirimidine, come *nifedipina*, che sono utilizzate comunemente nella terapia dell'angina e nell'ipertensione, bloccano preferenzialmente i canali  $Ca^{++}$  nel muscolo liscio vascolare; i loro effetti elettrofisiologici cardiaci, come l'accelerazione della frequenza cardiaca, derivano principalmente dall'attivazione riflessa simpatica, secondaria alla vasodilatazione periferica.

Solo verapamil, diltiazem, bepridil bloccano i canali del  $Ca^{++}$  nelle cellule cardiache in dosaggi utilizzati clinicamente. Questi farmaci, di solito, rallentano la frequenza cardiaca, benché, l'ipotensione, se marcata, possa causare attivazione riflessa simpatica e tachicardia. Questi ultimi effetti sono alla base delle azioni anti-aritmiche dei bloccanti del canale  $Ca^{++}$  nelle aritmie rientranti il cui circuito coinvolge il nodo AV. Un'altra importante indicazione per la terapia antiaritmica è di ridurre la frequenza ventricolare nel flutter atriale o nella fibrillazione. Rare forme di tachicardia ventricolare sembrano essere mediate da post-depolarizzazioni ventricolari e rispondono al verapamil. Verapamil e diltiazem per via parenterale sono approvati per la rapida conversione di PSVTs (Paroxysmal Supraventricular tachycardias) cioè tachicardie sopraventricolari parossistiche e per il controllo temporaneo della frequenza ventricolare rapida nel flutter atriale o nella fibrillazione. Verapamil per via orale può essere utilizzato insieme a digossina per controllare la frequenza ventricolare nel flutter cronico atriale o nella fibrillazione e per la profilassi della PSVT ripetitiva. Diversamente dagli antagonisti del recettore  $\beta$ -adrenergico, i bloccanti del canale  $Ca^{++}$ , non hanno dimostrato di ridurre la mortalità dopo l'infarto miocardico. Diversamente da altri bloccanti il canale  $Ca^{++}$ , il bepridil aumenta la durata del potenziale di azione in molti tessuti e può esercitare un effetto anti-aritmico negli atri e nei ventricoli. Comunque, poiché bepridil può causare *torsade de pointes*, è prescritto raramente.

#### **Verapamil e diltiazem:**

L'effetto collaterale più importante di verapamil o diltiazem per via endovenosa, è l'ipotensione, in particolare con la somministrazione in bolo.<sup>(10)</sup>

L'ipotensione è inoltre frequente in pazienti che ricevono altri vasodilatatori, inclusa chinidina ed in pazienti con pregressa disfunzione ventricolare sinistra, che i farmaci possono esacerbare. Può manifestarsi severa bradicardia del nodo seno-atriale o blocco del nodo AV, specialmente in pazienti sensibili, come coloro che ricevono  $\beta$ -bloccanti. Con la terapia per os, questi effetti avversi tendono ad essere meno severi.

Verapamil è prescritto come racemo. L-verapamil è un bloccante del canale  $Ca^{++}$  più potente di quanto non sia D-verapamil. Comunque con la terapia orale, l'enantiomero L è sottoposto ad un metabolismo epatico di primo passaggio più esteso.

Per tale ragione, una data concentrazione di verapamil prolunga maggiormente l'intervallo PR quando somministrato per via endovenosa (dove le concentrazioni degli isomeri D ed L sono equivalenti) rispetto a quando è somministrato per via orale. Diltiazem subisce anch'esso un esteso metabolismo di primo passaggio epatico ed entrambi i farmaci hanno metaboliti attivi sul canale  $Ca^{++}$ . Nella pratica clinica, effetti avversi durante la terapia con verapamil o



diltiazem sono determinati in genere da patologia cardiaca pregressa e dall'assunzione concomitante di altri farmaci.

### **Meccanismo di azione degli antagonisti del canale $\text{Ca}^{++}$**

Un'aumentata concentrazione di  $\text{Ca}^{++}$  citosolico causa un'aumentata contrazione nelle cellule cardiache e nelle cellule muscolari lisce dei vasi (10). L'ingresso di  $\text{Ca}^{++}$  extracellulare è più importante all'inizio della contrazione dei miociti cardiaci. Il rilascio del  $\text{Ca}^{++}$  dai siti di immagazzinamento intracellulari contribuisce alla contrazione del muscolo liscio vascolare, in particolare in alcuni distretti vascolari. Le concentrazioni di  $\text{Ca}^{++}$  citosolico possono essere aumentate da vari stimoli contrattili. Molti ormoni e neuro-ormoni aumentano l'influsso di  $\text{Ca}^{++}$  attraverso i canali attivati da recettore, mentre alte concentrazioni extra-cellulari di  $\text{K}^{+}$  e stimoli depolarizzanti incrementano l'influsso di  $\text{Ca}^{++}$  attraverso canali voltaggio-sensibili. Gli antagonisti del canale  $\text{Ca}^{++}$  producono i loro effetti mediante legame alla subunità  $\alpha_1$  dei canali  $\text{Ca}^{++}$  di tipo L e riducendo l'influsso di  $\text{Ca}^{++}$  attraverso il canale.

### **Azioni nelle cellule cardiache**

I meccanismi coinvolti nell'accoppiamento eccitazione-contrazione nel muscolo cardiaco differiscono da quelli nel muscolo liscio vascolare perché parte della corrente in ingresso è trasportata dallo ione  $\text{Na}^{+}$  attraverso il canale rapido oltre alla corrente trasportata dal  $\text{Ca}^{++}$  nel canale lento (10). Dentro il miocita cardiaco il  $\text{Ca}^{++}$  si lega alla troponina riducendo l'effetto inibitorio della troponina sull'apparato contrattile e permettendo un'interazione produttiva di actina e miosina che porta alla contrazione. Perciò i bloccanti dei canali  $\text{Ca}^{++}$  possono produrre un effetto inotropo negativo. Benché questo sia vero per tutte le classi dei bloccanti del canale  $\text{Ca}^{++}$ , il più alto grado di vasodilatazione periferica osservato con le diidropiridine è accompagnato da un aumento baroriflesso-mediato nel tono simpaticomimetico che bilancia l'effetto inotropo negativo. Anche il diltiazem può inibire lo scambio mitocondriale  $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{++}$ . Nei nodi SA ed AV, la depolarizzazione dipende largamente dal movimento del  $\text{Ca}^{++}$  attraverso il canale lento. L'effetto di un bloccante canale  $\text{Ca}^{++}$  sulla conduzione AV e sulla frequenza del pacemaker dipende dal fatto che il farmaco ritardi o meno il recupero del canale lento. Benché nifedipina riduca la corrente lenta in ingresso in maniera dose-dipendente, non ha effetto sulla velocità di recupero del canale lento del  $\text{Ca}^{++}$ . Ai dosaggi usati clinicamente, nifedipina non ha effetto sulla conduzione attraverso il nodo.

Verapamil, invece, non solo riduce l'ampiezza della corrente  $\text{Ca}^{++}$  attraverso il canale lento ma riduce anche la velocità di recupero del canale. Inoltre il blocco del canale causato da verapamil (ed in minor misura dal diltiazem) è potenziato quando la frequenza della stimolazione aumenta, fenomeno conosciuto come uso-dipendente. Verapamil e diltiazem deprimono la frequenza del pacemaker del nodo del seno e rallentano la conduzione AV; ciò è alla base per il loro uso nel trattamento delle tachiaritmie sopraventricolari.

Bepridil, come verapamil, inibisce sia la corrente in ingresso lenta del  $\text{Ca}^{++}$  sia la corrente rapida in entrata del  $\text{Na}^{+}$ . Ha un effetto diretto inotropo negativo. Le sue proprietà elettrofisiologiche portano al rallentamento della frequenza cardiaca, al prolungamento del periodo refrattario effettivo del nodo AV e, cosa importante, al prolungamento dell'intervallo QT. In particolare, in una situazione di ipokaliemia, quest'ultimo effetto può essere associato con *torsade de pointes*.

### **Tossicità ed effetti indesiderati**

I più comuni effetti collaterali causati dagli antagonisti del canale  $\text{Ca}^{++}$ , in particolare le diidropirimidine, sono dovuti ad un'eccessiva vasodilatazione. I sintomi includono capogiri, ipotensione, mal di testa, arrossamento, formicolii alle dita, nausea<sub>(10)</sub>. Benchè siano stati riportati con verapamil bradicardia, asistole transitoria, aggravamento dell' insufficienza cardiaca, queste risposte di solito si sono manifestate dopo la somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti con patologia del nodo SA o disturbi della conduzione del nodo AV oppure in presenza del blocco del recettore  $\beta$ -adrenergico. L'uso di verapamil per via endovenosa con un antagonista del recettore  $\beta$ -adrenergico causa aumentata propensione al blocco AV e/o severa depressione della funzione ventricolare. Pazienti con disfunzione ventricolare, disturbi della conduzione del nodo SA o del nodo AV oppure con pressione sistolica al di sotto di 90mm Hg non dovrebbero essere trattati con verapamil o diltiazem in particolare per via endovenosa. Bepridil, a causa delle sue proprietà antiaritmiche e della sua capacità di prolungare l' intervallo QT, può causare effetti collaterali pro-aritmici gravi. Specialmente in caso di ipokaliemia e/o bradicardia, può essere osservata tachicardia ventricolare polimorfa, cioè *torsade de pointes*. E' stata riportata anche agranulocitosi. A causa di questi effetti collaterali gravi, bepridil dovrebbe essere riservato a pazienti non responsivi ad altra terapia medica e chirurgica.

### **10.2) USO CLINICO DEI BLOCCANTI DEL CANALE $\text{Ca}^{++}$ PER IL CONTROLLO DELLA FREQUENZA E PERDITA DI EFFETTI SUL RIMODELLAMENTO ELETTRICO**

I bloccanti del canale  $\text{Ca}^{++}$  verapamil e diltiazem sono attualmente raccomandati per il controllo della frequenza ventricolare <sub>(2)</sub>. Comunque i loro effetti sul ritmo atriale sono stati studiati in un' ampia gamma di modelli in vivo di FA assieme ad altri bloccanti del canale  $\text{Ca}^{++}$ : bepridil ed efonidipina (tab 5). I bloccanti del canale  $\text{Ca}^{++}$  prevenivano la FA o inibivano la sua induzione in 7 o 12 ricerche , ma potevano anche non avere alcun effetto o persino promuovere la FA (in 4 studi), ognuno in un modello diverso. Molti studi sono stati svolti sul verapamil o sul diltiazem, che bloccano la corrente  $\text{I}_{\text{CaL}}$ . L'effetto più importante del verapamil è quello di aumentare il periodo refrattario effettivo nella FA acuta, indotta da rapida stimolazione. (tab 5)<sub>(1)</sub>.

In ciascuno dei tre studi, verapamil somministrato appena prima (circa 10 min.) di un episodio di FA, attenuava o preveniva la riduzione del periodo refrattario effettivo indotta da FA. L'aumento brusco nella frequenza atriale, come avviene all'inizio della FA, innalza rapidamente il  $\text{Ca}^{++}$  intracellulare. L' aumento di  $\text{Ca}^{++}$  può rapidamente abbreviare l'ERP, per cui questi farmaci, accelerando l'inattivazione di  $\text{I}_{\text{CaL}}$ , prolungano la durata del periodo refrattario effettivo . Una riduzione nell'ampiezza di  $\text{I}_{\text{CaL}}$  tramite verapamil potrebbe attenuare l'aumento del  $\text{Ca}^{++}$  intracellulare, con l'effetto di attenuare questa riduzione di ERP nei pazienti. Alternativamente, l'inibizione di  $\text{I}_{\text{Kr}(26)}$  e/o  $\text{I}_{\text{Kur}(27)}$  tramite il verapamil potrebbe anche contribuire ad un aumento nell' ERP. Inoltre verapamil ha aumentato precocemente il periodo refrattario effettivo durante la rapida stimolazione atriale in ognuno dei due studi sul cane che hanno utilizzato il modello di tachypacing atriale (tab 5).

Sono stati osservati un aumento nella lunghezza d'onda<sub>(28)</sub> ed una diminuzione della suscettibilità alla FA<sub>(29)</sub>. Tuttavia, questi effetti del verapamil sull'ERP, sulla lunghezza d'onda o sulla FA sono andati perduti dopo 1 o 2 settimane di rapida stimolazione atriale continua, nonostante la somministrazione giornaliera. C'è stata anche una corrispondente perdita di effetto del diltiazem sulla FA dopo una settimana di tachypacing atriale (tab 5). Una spiegazione di questa perdita di effetto, dipendente dall'uso continuato di questi farmaci, può essere che il rimodellamento a lungo termine abbrevi il periodo refrattario effettivo con meccanismo diverso da quello del rimodellamento a breve termine, per es. tramite aumenti in  $I_{kr}$  ed  $I_{kACh}$  (3). Tuttavia, l'effetto di prolungamento del periodo refrattario effettivo da parte dell'efonidipina o del bepridil, diversamente da quello del verapamil, non era perduto. (Tab 5). Entrambi i farmaci bloccano  $I_{CaT}$  oltre che  $I_{CaL}$  e dato che una riduzione dell'ingresso di  $Ca^{++}$  attraverso  $I_{CaT}$  può contribuire al rimodellamento atriale a lungo termine (30), il blocco di  $I_{CaT}$  tramite questi farmaci potrebbe spiegare la persistenza dei loro effetti antiaritmici atriali.

**Tabella 5**

Effetti in vivo di farmaci anti-aritmici di classe IV (bloccanti del canale  $Ca^{++}$ ) sulla FA e sull'elettrofisiologia atriale in modelli animali o studi clinici sulla FA

Farmaco di classe IV	Modello in vivo/studio clinico	Specie	FA	ERP	$\theta$	$\lambda$	CL	Riferimenti
Bepridil	ATP cronico	Cane	R vul/dur	A			A	Nishida ed al. '07
Diltiazem	Stim. colinergica Ischemia atriale ATP cronico	Cane Cane Cane	LI inc/dur R inc./dur LI dur	LI LI	A LI	LI	LI	Rivard ed al. 2007 Rivard ed al. '07 Fareh ed al. '01
Efonidipina	ATP cronico	Cane		A	LI	A		Ohashi ed al. '04
Verapamil	HF; VTP 2-6 sett. Dil acuta atriale Asfissia FA cronica ATP cronico ATP acuto	Cane Uomo Ratto Capra Cane Uomo	Term/LI term/R vul R vul LI vul/A dur. A dur R vul/LI vul/dur/A dur LI Term/R vul/inc/dur/A dur	A  R A/LI A	  LI LI	  A/LI	R  R	Stambler ed al. '03; Ryu ed al. Tse ed al. '01 Haugan ed al. '04 Duytschaever ed al. '00 Lee ed al. '00; Ohashi ed al. '04 Daoud ed al. '07; Yu ed al. '98; Sticherling ed al. '02

## 11) MECCANISMI ATRIALI ELETTROFISIOLOGICI DELLE TERAPIE UPSTRAM.

### ACE inibitori

L'angiotensina II è un importante regolatore della funzione cardiovascolare. La possibilità di ridurre i livelli di angiotensina II con inibitori dell'enzima convertente l'angiotensina (ACE), efficaci per via orale, rappresenta un importante avanzamento del trattamento dell'ipertensione. Pazienti con ipertensione e patologia cardiaca ischemica sono potenziali beneficiari del trattamento con ACE inibitori<sub>(10)</sub>. E' stato dimostrato che la somministrazione di ACE inibitori nel periodo immediatamente successivo all'infarto migliora la funzione ventricolare e riduce la mortalità. Dopo la dose iniziale di un ACE-inibitore, ci potrà essere una considerevole caduta nella pressione sanguigna in alcuni pazienti. Questa risposta alla dose iniziale è funzione dell'attività della renina plasmatica precedente al trattamento. La possibilità che vi sia una considerevole caduta nella pressione sanguigna è la ragione per cui si utilizza una bassa dose per iniziare la terapia, specialmente per i pazienti che hanno un sistema renina-angiotensina molto attivo, come quelli con una contrazione del volume plasmatico indotta da diuretico oppure un'insufficienza cardiaca congestizia.

### **Antagonisti del recettore dell' angiotensina**

Sono stati sviluppati antagonisti non-peptidici, specifici per il sottotipo AT<sub>1</sub> del recettore dell' angiotensina II, ad uso clinico. Losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, telmisartan ed eprosartan sono stati approvati per il trattamento dell' ipertensione. Ci sono due distinti sottotipi del recettore dell' angiotensina II, definiti come sottotipo 1 (AT<sub>1</sub>) e sottotipo 2 (AT<sub>2</sub>). Il sottotipo 1 del recettore dell'angiotensina II si trova prevalentemente nel tessuto vascolare e miocardico ed anche nel cervello, nel rene, nelle cellule della corticale del surrene che secernono aldosterone. Il sottotipo 2 del recettore dell'angiotensina II è stato trovato nella midollare del surrene, nel rene, nel SNC e può svolgere un ruolo nello sviluppo vascolare. Le conseguenze cliniche degli effetti sul recettore AT<sub>2</sub>, dovuti all' aumento di angiotensina II, (causato dall' inibizione recettoriale) sono sconosciute; comunque, dati emergenti suggeriscono che il recettore AT<sub>2</sub> possa determinare risposte di anti-accrescimento ed anti-proliferazione<sup>(10)</sup>

### **L'uso di questi farmaci in relazione alla FA:**

Gli ACE inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina sono comunemente raccomandati per la prevenzione primaria di FA in pazienti con insufficienza cardiaca e ridotta funzione ventricolare sinistra, o con ipertensione, e come prevenzione secondaria in pazienti che hanno FA ricorrente nonostante ricevano farmaci antiaritmici (Camm et al., 2010<sup>(2)</sup>). Diversi inibitori ACE e bloccanti del recettore di angiotensina nell'uso clinico sono stati studiati in modelli in vivo di FA oppure in FA cronica dovuta a rapida stimolazione atriale o disfunzione ventricolare sinistra (tab 6). <sup>(1)</sup>

Questi farmaci sono antiaritmici, poiché diminuiscono la suscettibilità alla FA, l'incidenza o la durata in 8 su 11 studi. Il periodo refrattario effettivo atriale non è modificato alcun effetto da qualsiasi inibitore ACE o bloccante del recettore di angiotensina. Nemmeno il candesartan ha effetto, se usato cronicamente, sulla riduzione del periodo refrattario effettivo o dell' AFCL indotta da FA cronica<sup>(31)</sup>. Il blocco dei recettori dell' angiotensina o dell'ACE inibitore lasciava inalterata la velocità di conduzione atriale oppure la aumentava (tab 6). Comunque nessun ACE inibitore o bloccante del recettore di angiotensina diminuiva la velocità di conduzione. La lunghezza d'onda atriale era inalterata; non vi era cambiamento nella velocità di conduzione (tab 6); Nel modello di rapida stimolazione ventricolare cronica, l'enalapril diminuiva la dispersione della velocità di conduzione atriale e cioè attenuava i disturbi di conduzione locale causati da insufficienza cardiaca <sup>(32)</sup>. La migliorata conduzione è associata e forse causata dall' attenuazione della fibrosi atriale indotta da insufficienza cardiaca <sup>(32)</sup> ed è improbabile che l'effetto del farmaco fosse di migliorare il flusso coronarico, dato che la fibrosi era inalterata da un vasodilatatore non ACE inibitore <sup>(32)</sup>. ACE inibitori e bloccanti del recettore di angiotensina hanno anche inibito il rimodellamento patologico atriale strutturale in altri studi nei quali inibivano la FA (tab 6), prevenendo la fibrosi <sup>(33)</sup>, la miolisi <sup>(34)</sup> l' ipertrofia <sup>(34)</sup>. La riduzione della fibrosi avveniva sia con tachypacing atriale, sia con il tachypacing ventricolare cronico, nonostante il tachypacing atriale producesse sostanzialmente meno fibrosi del tachipacing ventricolare <sup>(35)</sup>. In linea con questo, la terapia con ACE inibitori era associata con la riduzione del contenuto di collagene nel tessuto atriale in pazienti con FA cronica come unica patologia <sup>(36)</sup>. Si ritiene che questi effetti sulla fibrosi e sulla miolisi siano anti-aritmici perché portano ad una migliore conduzione, inoltre l'azione anti-ipertrofica atriale potrebbe anche inibire il rientro, riducendo la lunghezza della via di conduzione disponibile (fig1). I meccanismi biochimici di aumentata fibrosi atriale

nell'insufficienza cardiaca non sono del tutto chiari ma probabilmente coinvolgono l'induzione della proteina chinasi attivata da mitogeni come conseguenza dell'attivazione sistema renina-angiotensina. Il meccanismo di riduzione del rimodellamento atriale tramite gli inibitori ACE e i bloccanti dei recettori di angiotensina implica probabilmente l'inibizione dell'elevazione di angiotensina patologica e la segnalazione associata, come dimostrato con l'enalapril nella FA indotta da insufficienza cardiaca<sup>(32)</sup> e con il quinapril e il losartan nella FA indotta da tachypacing atriale cronico <sup>(33)</sup>. Non è chiaro se gli effetti anti-aritmici degli ACE-inibitori e dei bloccanti dei recettori dell'angiotensina diano un contributo all'inibizione degli effetti proaritmici dell'angiotensina. L'angiotensina in acuto non aveva effetto sulla velocità di conduzione atriale, sul periodo refrattario effettivo o sulla dispersione del periodo refrattario effettivo in pazienti <sup>(37)</sup>. Nelle cellule atriali di cavia, l'angiotensina in acuto aumentava  $I_{Ks}$  e riduceva la durata del potenziale di azione <sup>(38)</sup>. Il contributo di  $I_{Ks}$  alla ripolarizzazione atriale umana può essere relativamente ridotto<sup>(15)</sup>. Ciò nonostante l'AT in acuto può indurre EADs, aumentando la produzione di ROS (specie reattive dell'ossigeno).

### **11.1) ANTAGONISTI DELL'ALDOSTERONE**

#### **Il meccanismo di azione**

Farmaci come spironolattone ed eplerenone inibiscono competitivamente il legame dell'aldosterone ai recettori dei mineralcorticoidi. Gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi sono i soli diuretici che non richiedono l'accesso al lume tubulare per indurre la diuresi<sup>(10)</sup>.

Gli effetti di questi antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi sull'escrezione urinaria sono molto simili a quelli indotti dagli inibitori del canale  $Na^+$  dell'epitelio renale. Comunque rispetto ad essi, l'efficacia degli antagonisti MR (antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi) è proporzionale ai livelli endogeni di aldosterone. Più alti sono i livelli di aldosterone endogeno, più importanti saranno gli effetti degli antagonisti MR sull'escrezione urinaria senza avere nessun effetto sull'emodinamica renale

#### **L'uso in relazione alla FA:**

Gli antagonisti dell'aldosterone, per es. lo spironolattone, possono ridurre la ricomparsa di FA in pazienti con ipertensione e disfunzione ventricolare sinistra lieve, ma non c'è attualmente alcuna raccomandazione riguardo al loro uso come terapia "upstream" nella prevenzione della FA (Camm et al., 2010<sup>(2)</sup>). Nei modelli in vivo di FA, lo spironolattone o l'eplerenone diminuiscono la suscettibilità della FA sia nell'insufficienza cardiaca o nel tachypacing atriale cronico (tab 6) <sup>(1)</sup>.

Lo spironolattone inoltre previene la fibrosi atriale indotta dal tachypacing atriale, l'apoptosi e la miolisi e l'espressione anormale di proteine regolatrici. Queste, infatti, potrebbero favorire la degradazione dalla matrice extracellulare. Quindi, la terapia con gli antagonisti dell'aldosterone potrebbe migliorare la conduzione locale e, poiché lo spironolattone previene l'ipertrofia atriale, quest'azione potrebbe opporsi al rientro (Zhao et al., 2010<sup>(39)</sup>).

#### **Tossicità, effetti avversi, controindicazioni, interazioni del farmaco**

Come altri diuretici risparmiatori del  $K^+$ , gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi possono causare iperkaliemia potenzialmente letale. L'iperkaliemia è il principale rischio associato all'uso degli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi. Perciò questi farmaci sono controindicati in pazienti con iperkaliemia ed in coloro nei quali c'è un aumentato

rischio di sviluppare iperkaliemia o a causa di una patologia o a causa della somministrazione di altri farmaci.

**Tabella 6**

Effetti in vivo di terapie "upstream" cioè agenti che modulano bersagli come correnti non-ioniche e altri agenti non appartenenti alla classe Vaughan-Williams clinicamente disponibili per la terapia della FA e aventi effetti sull' elettrofisiologia atriale in modelli animale di FA

Farmaco	Modello in vivo	Specie	FA	ERP	$\theta$	$\lambda$	CL	Riferimenti
Cilazapril: ACEI	ATP cronica	Cane	R vul/dur					Li ed al.'07
Enalapril: ACEI	HF; VTP 2-6 sett. ATP cronico	Cane	R dur	LI	LI	LI		Li ed al.'01
		Cane	LIvul/dur	LI	LI	LI		Shinagawa ed al. '02b
Quinapril: ACEI	ATP cronico	Pecora	R inc.	LI	LI	LI		Anne ed al. '07
Candesartan: ARB	HF; VTP 2-6 sett. LVH FA cronica/ATP	Coniglio	R dur	LI	A			Shimano ed al.'08
		Topo	R vul	LI				Zhang ed al.'06
		Capra, cane	LI vul/dur/R dur	LI	A		LI	Kumagai ed al. '03b; Hall ed al.'10
Losartan:ARB	ATP cronico	Pecora	R inc.	LI	LI	LI		Anne ed al. '07
Olmesartan: ARB	ATP cronico	Cane	LI dur	LI	LI			Nakashima & Kumagai, '07
Valsartan :ARB	ATP cronico	Cane	R vul/dur					LI ed al. 2007
Eplerenone: A-A	HF, VTP 2-6 settimane	Cane	R vul	A	LI			Shroff ed al. '06
Spironolattone: A-A	ATP cronico	Cane	R vul/dur					Zhan ed al. 2010
Atorvastatina: statina	Pericardite	Cane	R dur	A	A			Kumagai ed al. '04
Rosuvastatina: statina	A ROS/Fibrosi	Topo T	LI inc	LI	LI			REil ed al. '10
Simvastatina: statina	HF; VTP 2-6 sett. ATP cronico	Cane	R dur	LI	A			Shiroshita-Takeshita ed al. 2007°
		Cane	R vul/dur	A				Shiroshita-Takeshita ed al. 2004
PUFA	HF: VTP 2-6 sett. HF: VTP+ATP Stim. Colinergica ATP cronico	Cane	LI vul/R dur	LI	LI			Sakabe ed al. '07
		Cane	R vul/dur	LI	LI			Laurent ed al. 2008°
		Cane	R vul	LI				Sarrazin ed al. 2007
		Cane	LIvul/dur	LI	LI			Sakabe ed al. '07
Fenofibrato:PPAR- $\alpha$ A	HF. VTP 2-6 sett.	Cane	LI dur	LI	LI			Shiroshita-Takeshita ed al. 2007a
Pioglitazone: PPAR- $\gamma$	HF: VTP 2-6 sett.	Coniglio	R dur	LI	A			Shimano ed al. '08
PrednisoneA-1	ATP cronico	Cane	LI vul/dur	A				Shiroshita-Takeshita ed al. 2006
Ibuprofen:A-1	ATP cronico	Cane	LI vul/dur	LI/A				Carnes ed al.'01; Shiroshita-Takeshita ed al. '04
Vitamina C Digossina: glicoside	ATP cronico FA cronica ATP acuto	Cane	LIvul/dur	LI/A				Carnes ed al. '01; shiroshita-Takeshita'04
		Capra Uomo	Avul/dur/LI d. A inc	LI R	LI		LI	Tieleman ed al.'99; Duytschaever'00 Sticherling ed al'00

## 11.2) STATINE

### Statine, il meccanismo di azione:

Le statine sono i farmaci più efficaci e tollerati per il trattamento della dislipidemia. Questi farmaci sono inibitori competitivi del 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi (HMG-CoA reduttasi), che catalizza un passaggio precoce nella biosintesi del colesterolo. Dosi più elevate delle statine più potenti (atorvastatina e simvastatina) possono ridurre i livelli di trigliceridi causati dagli elevati livelli di VLDL. Alcune statine sono anche indicate per aumentare i livelli di HDL-C, anche se il significato clinico di questi effetti non è noto<sub>(10)</sub>.

### L'uso in relazione alla FA:

Le statine sono raccomandate per la prevenzione di nuovi episodi di FA dopo chirurgia atriale o in pazienti con insufficienza cardiaca <sub>(2)</sub> <sub>(1)</sub>. In tutti gli studi, l'atorvastatina o la simvastatina hanno diminuito la durata della FA e, in ciascun caso, era aumentato o il periodo refrattario effettivo o la velocità di conduzione oppure entrambe queste variabili, potendo così aumentare

la lunghezza d'onda. La prevenzione della riduzione del periodo refrattario effettivo, indotta da pericardite, mediante terapia con atorvastatina o la prevenzione della riduzione della velocità di conduzione sono in accordo con l'inibizione del rientro atriale. Verosimilmente, la migliorata conduzione era accompagnata da diminuita fibrosi. La fibrosi atriale e la dispersione di velocità di conduzione erano prevenute per mezzo della simvastatina nel modello di insufficienza cardiaca. Numerosi meccanismi addizionali possono spiegare questi effetti benefici: per esempio l'aumentata fluidità di membrana e l'aumentata conduttanza dei canali ionici, l'inibizione dell'aterosclerosi, dell'infiammazione, della produzione di ROS, la riduzione della disfunzione endoteliale e l'aumentata attivazione neuromorale. (40).

#### **Effetti collaterali:**

a livello epatico le statine possono determinare un incremento anche di 3 volte dei valori delle transaminasi; tale effetto è correlato al dosaggio. In rari casi è stata riportata insufficienza epatica.

L'effetto più pericoloso riguarda la miopatia e la conseguente rhabdomiolisi. Maggiori sono le concentrazioni plasmatiche del farmaco, maggiore è il rischio di questo serio effetto collaterale; fattori di rischio sono l'età avanzata (superiore agli 80 anni), la disfunzione epatica o renale, patologie che coinvolgono più sistemi, ad esempio il diabete mellito, ipotiroidismo non trattato(10).

### **11.3) ACIDI GRASSI POLINSATURI**

Attualmente non ci sono abbastanza prove a favore dell'uso di omega-3 (acidi grassi polinsaturi contenuti nell'olio di pesce) nella prevenzione primaria e secondaria di FA (2) ; ciò è stato confermato da una verifica in doppio cieco (41). In diversi modelli animali in vivo, gli acidi grassi n-3 polinsaturi sopprimevano la FA o non avevano alcun effetto; (1).

Ciò nonostante, in due modelli canini di rapida stimolazione ventricolare, che causavano disturbo nella conduzione atriale localizzata, gli acidi grassi polinsaturi riducevano la dispersione di velocità della conduzione atriale. Anche la fibrosi atriale è risultata ridotta in uno studio(42). Questi effetti potevano contrastare il rientro. Tuttavia, l'inibizione del non rientro non dovrebbe essere esclusa, dato che gli acidi grassi polinsaturi inibiscono la post-depolarizzazione nelle cellule ventricolari di pazienti con insufficienza cardiaca e concomitante riduzione di  $Ca^{++}$  intracellulare (43). Altri meccanismi possibili anti-FA degli acidi grassi polinsaturi includono la stabilizzazione del plasmalemma, la vasodilatazione, l'interazione con i canali ionici o con la giunzione comunicante. Gli acidi grassi polinsaturi possono anche inibire l'infiammazione come risultato dell'attivazione dei recettori PPAR o sopprimere la produzione di ROS. (40).

### **11.4) ALTRE POTENZIALI TERAPIE “UPSTREAM”**

Il fenofibrato e il pioglitazone, attivatori del recettore dei PPAR  $\alpha$  e  $\gamma$  rispettivamente, sono stati studiati in modelli di insufficienza cardiaca (tab 6). Solo il pioglitazone inibisce la FA e aumentava velocità di conduzione, effetto forse dovuto alla soppressione della fibrosi atriale. I farmaci antinfiammatori prednisone ed ibuprofene sono stati studiati nel modello di tachypacing atriale cronico di FA (tab 6). Il prednisone ha ridotto la suscettibilità e la durata della FA e ha aumentato la durata dell'ERP mentre l'ibuprofene non ha avuto effetto. Anche

la vitamina C antiossidante è stata testata in due studi di tachypacing atriale cronico ma i risultati non sono stati significativi (tab 6)<sub>(1)</sub>.

### **Pioglitazone:**

il pioglitazone fa parte della classe dei tiazolidindioni ed ha azione anti-diabetica. Tende ad aumentare i livelli di HDL ma ha effetti variabili su trigliceridi ed LDL. I tiazolidindioni sono agonisti selettivi del recettore PPAR $\gamma$ . Questi farmaci si legano quindi a questo recettore che attiva geni responsivi all'insulina che regolano il metabolismo dei carboidrati e dei lipidi. Essi necessitano della presenza di insulina per poter esplicare la loro azione. La funzione epatica deve essere sempre monitorata durante il trattamento, perché effetti avversi su questo organo possono manifestarsi anche dopo molti mesi dopo l'inizio della terapia<sub>(10)</sub>.

Inoltre i tiazolidindioni possono causare anemia, aumento ponderale, edema ed espansione del volume plasmatico. Poiché possono causare edema non devono essere somministrati a pazienti che abbiano insufficienza cardiaca di grado 3 o 4 secondo la classificazione della New York Heart Association. La ritenzione di liquidi ha maggiore probabilità di manifestarsi in pazienti obesi ed ipertesi.

### **11.5) DIGOSSINA.**

I glicosidi della digitale esercitano un effetto inotropo positivo e sono utilizzati ampiamente nell'insufficienza cardiaca. La loro azione inotropica positiva deriva dall'aumentato livello intracellulare di Ca $^{++}$  che è anche alla base delle aritmie correlate all'intossicazione di questo glicoside. Tali glicosidi incrementano la pendenza della fase 4 (cioè aumentano l'attivazione del nodo seno-atriale) specialmente se il livello del potassio extracellulare è basso. Questi farmaci esercitano anche azioni vagotoniche, cioè inibiscono le correnti del Ca $^{++}$  nel nodo AV e attivano le correnti del K $^{+}$  mediate da acetilcolina nell'atrio. Perciò gli effetti elettrofisiologici indiretti dei glicosidi cardiotonici sono l'iperpolarizzazione, la riduzione della durata dei potenziali di azione atriali e l'aumento nella refrattarietà del nodo AV<sub>(10)</sub>.

### **Gli effetti della digossina sulla FA**

La digossina non è un farmaco della classe Vaughan Williams e non rappresenta una terapia "upstream". È un bloccante della pompa Na $^{+}$ /K $^{+}$  raccomandato per il controllo della frequenza a riposo<sub>(2)</sub>.

Questo farmaco è stato studiato in un modello di FA cronica in una capra, per valutare il suo apporto ai meccanismi di controllo del ritmo e al rimodellamento atriale. La digossina o aumentava moderatamente la vulnerabilità e la durata della FA o non aveva effetto (tab 6)<sub>(1)</sub>.

Non aveva effetto sul periodo refrattario effettivo atriale, sulla velocità di conduzione, sull'AFCL o sul frazionamento dell'elettrocardiogramma<sub>(44)</sub>. Tale mancanza di effetto del blocco della pompa Na $^{+}$ /K $^{+}$  sull'elettrofisiologia atriale, in questo modello, è in accordo con la dimostrata mancanza di cambiamento nella corrente dovuta alla pompa Na $^{+}$ /K $^{+}$  atriale in pazienti con FA cronica<sub>(45)</sub>. Tuttavia la digossina ha ritardato la normalizzazione dell'ERP dopo l'interruzione della FA nella capra, forse a causa di un effetto duraturo di aumento del Ca $^{++}$  intracellulare<sub>(46)</sub>. Tale effetto potrebbe in teoria rendere più frequente la FA in pazienti dopo la cardioversione. In linea con ciò, la digossina ha esacerbato la reinduzione di FA e la riduzione della durata del periodo refrattario effettivo atriale seguente alla FA indotta da



tachypacing atriale in acuto in pazienti (tab 6). E' stato notato, dato che tutti i pazienti erano sottoposti a blocco del SNA<sup>(47)</sup>, che l'effetto di promuovere la FA tipica della digossina era dovuto probabilmente alla sua capacità di aumentare maggiormente il  $\text{Ca}^{++}$  intracellulare rispetto al tono vagale.

### **Effetti avversi sul cuore**

Aritmie che dovrebbero far nascere un forte sospetto di intossicazione da digitale sono quelle in cui si manifesta tachicardia correlata a post-depolarizzazioni ritardate insieme ad insufficienza della funzione del nodo del seno o del nodo AV. Tachicardia atriale con blocco atrio-ventricolare è tipica, tuttavia possono anche manifestarsi bigeminismo ventricolare (battiti sinusali alternantisi con battiti di origine ventricolare), tachicardia bidirezionale ventricolare (eventualità molto rara), tachicardia giunzionale atrio-ventricolare e vari gradi di blocco AV. Con intossicazione più intensa (per esempio a scopo suicida), sono state osservate grave iperkaliemia dovuta ad avvelenamento della pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  e profonde bradiaritmie che possono essere non responsive alla terapia con pacing. In pazienti con elevati livelli sierici di digitale il rischio che vi sia una precipitazione in fibrillazione ventricolare mediante cardioversione elettrica è elevata. Invece nei pazienti con livelli normali di digossina sierica la cardioversione può essere utilizzata con sicurezza. Forme minori di intossicazione con glicosidi cardiaci possono richiedere una terapia non specifica oltre al monitoraggio della frequenza cardiaca finché i sintomi scompaiono. Bradicardia del nodo seno-atriale e blocco AV spesso rispondono ad atropina somministrata per via endovenosa. Sono anche utilizzati anticorpi contro la digossina. Può essere richiesta una stimolazione temporanea cardiaca per la disfunzione avanzata del nodo del seno o del nodo AV. Può esercitare effetti vasocostrittori che sono potenzialmente pericolosi in persone affette da arteriosclerosi che ricevono un farmaco per via endovenosa<sup>(10)</sup>.

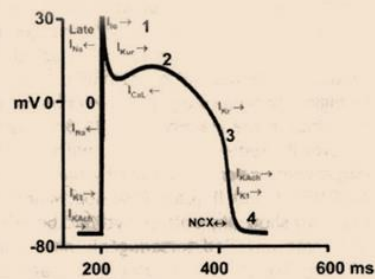
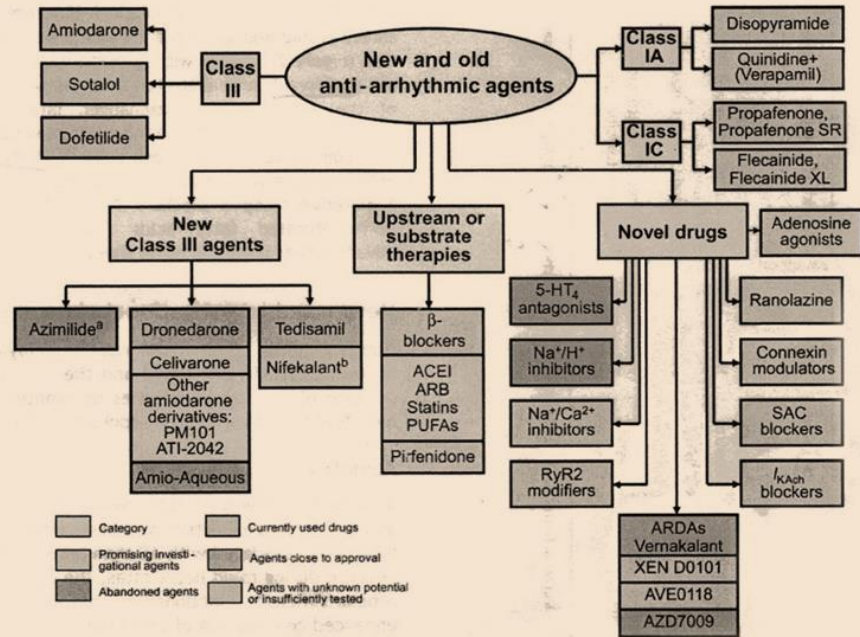
## **12) FARMACI IN SPERIMENTAZIONE**

Sono state studiate strategie innovative per il controllo della fibrillazione atriale<sup>(49)</sup> (Figura2). L'indagine è incentrata su nuovi farmaci anti-aritmici con meccanismi convenzionali, ad esempio i recenti bloccanti di diversi canali, che hanno un miglior profilo di sicurezza e gli inibitori specifici della ripolarizzazione atriale (Fig. 2). Sono stati progettati farmaci con meccanismo di azione non- convenzionale, come gli antagonisti del recettore di stiramento, i bloccanti dello scambiatore  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ , gli inibitori di  $\text{I}_{\text{NaL}}$ , i modulatori della giunzione comunicante che possono migliorare la comunicazione cellulare<sup>(45)(11)</sup>.

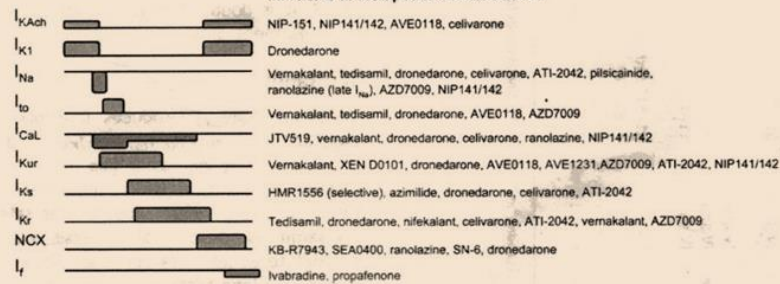
Gran parte degli studi sono stati svolti su cani, di solito nei modelli relativi all' abbreviamento del periodo refrattario effettivo, fattore che promuove il rientro. Questi modelli comprendevano: FA cronica, tachypacing atriale o stimolazione colinergica. I modelli di danno atriale che promuovono il rientro sono stati usati frequentemente. Relativamente pochi farmaci sono stati testati in modelli di rimodellamento strutturale atriale, come l' insufficienza cardiaca o la pericardite. Ciò può essere dovuto al meccanismo primario di azione nella maggior parte dei farmaci testati, cioè il blocco dei canali ionici che causa il prolungamento della durata del potenziale di azione.

Fig 2 parte superiore: farmaci anti-aritmici correntemente disponibili, diagnostici e sperimentali per la FA. a = azimilide non è usata per il trattamento della FA; il suo uso in pazienti con defibrillatori impiantabili è in considerazione. B= nifekalant è usato in Giappone, principalmente per la terminazione della tachicardia ventricolare ACEI=inibitori dell' enzima convertente l' angiotensina 1. ARB=Bloccanti il recettore dell'angiotensina. ARDAs=agenti ritardanti la ripolarizzazione atriale HT=idrossi triptamina PUFAs=Acidi grassi poli-insaturi. RyR=recettore della rianodina SAC=canali attivati dallo stiramento

Parte inferiore: correnti ioniche determinanti il potenziale di azione e la comparsa di ciascuna corrente in relazione al potenziale di azione. Le frecce rivolte a sinistra e i rettangoli rivolti in basso indicano le correnti in ingresso. Le frecce rivolte verso destra ed i rettangoli rivolti verso l'alto indicano le correnti in uscita. La maggioranza dei nuovi agenti anti-aritmici bloccano più correnti ioniche. I blocchi che avvengono a concentrazioni terapeutiche sono mostrati.



#### Inhibitors at therapeutic concentrations



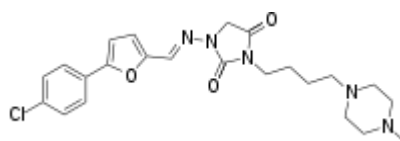
## 12.1) BLOCCANTI DEI CANALI IONICI OGGETTO DI STUDIO: MECCANISMI ELETTROFISIOLOGICI IN VIVO.

I bloccanti dei canali ionici, come gruppo, aumentavano la durata del periodo refrattario effettivo ad un livello accettabile, cioè in 23 dei 25 studi nei quali era misurato tale parametro (tab 8). La lunghezza d'onda atriale è stata aumentata in 5 o 6 studi, ed è il risultato dell'aumento del periodo refrattario effettivo; inoltre anche l'AFCL è stata anch'essa aumentata in modo considerevole: in 19 dei 20 studi. Questi farmaci tendevano a determinare la fine della FA, piuttosto che inibire la sua induzione<sup>(1)</sup>.

## 12.2) COMPOSTI DI CLASSE III PIU' RECENTI E SPERIMENTALI

Numerosi composti di classe III o ritardanti la ripolarizzazione atriale sono stati in parte sviluppati e successivamente abbandonati, soprattutto perché aumentavano il rischio di torsione di punta, a causa dell'effetto sulla ripolarizzazione ventricolare.

### a) AZIMILIDE



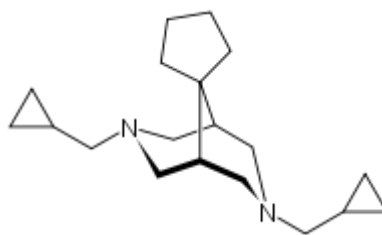
L'azimilide blocca entrambe le correnti  $I_{Kr}$  ed  $I_{Ks}$  e perciò sembra particolarmente efficace durante le frequenze elevate associate alla FA rispetto ai bloccanti puri della corrente  $I_{Ks}$ . Questo perché durante le frequenze rapide, il contributo di  $I_{Kr}$  nella ripolarizzazione è funzionalmente ridotto per l'aumentato contributo di altre correnti come  $I_{Ks}$ , che si accumula a frequenze più rapide come risultato di una inattivazione incompleta<sup>(11)</sup>.

Benchè i risultati iniziali fossero incoraggianti<sup>(50)</sup> e <sup>(51)</sup>, il mantenimento a lungo termine del ritmo sinusale dopo la cardioversione, ha mostrato risultati meno evidenti. Il trattamento ALIVE (azimilide post-infarct survival Evalutation = valutazione della sopravvivenza post-infarto mediante terapia con azimilide) che comprendeva 3717 pazienti con un recente infarto del miocardio e disfunzione ventricolare sinistra ha mostrato un effetto neutrale (cioè non vi era una differenza statisticamente significativa) di azimilide su tutti i casi di mortalità, anche sui pazienti con frazione di eiezione significativamente ridotta<sup>(52)</sup>. Un più ristretto numero di pazienti che hanno cominciato il trattamento quando il loro ritmo era normale (ritmo sinusale), hanno sviluppato FA con azimilide con una tendenza ad una più elevata frequenza di conversione farmacologica nel gruppo trattato con azimilide rispetto al gruppo placebo (26,8% contro il 10,8%)<sup>(53)</sup>. Diversi studi in pazienti con FA, A-STAR (Supraventricular TachyArrhythmia Reduction= riduzione della tachiaritmia sopra-ventricolare) ed A-COMET I e II (Cardioversion Maintenance Trial= studio clinico di mantenimento della cardioversione) non sono riusciti a mostrare benefici<sup>(54)-(56)</sup> anti-aritmici con l'uso di azimilide così come nel mostrare qualche eventuale effetto torsadogenico<sup>(57)</sup>. L'efficacia limitata, che era ristretta a pazienti con patologie cardiache strutturali, mette in dubbio che l'azimilide possa essere usata per la FA. L'azimilide è stata utilizzata anche nel modello di flutter atriale dove poneva fine a questa aritmia, aumentando il periodo refrattario effettivo e diminuendo soprattutto la velocità di conduzione (Restivo ed al.2001)<sup>(58)</sup>. Si deve notare tuttavia che, dato che i meccanismi elettrofisiologici del flutter atriale possono differire da quelli della FA, gli effetti di azimilide su queste aritmie possono presentare caratteristiche diverse. L'azimilide ha anche aumentato l'ERP nel modello di FA colinergica ponendovi fine quando l'aumento dell'AFCL era massimo.

**Tabella 8** Effetti in vivo di farmaci oggetto di studio anti-aritmici, sulla FAe sull' elettrofisiologia atriale in modelli animali di FA  
Vedi testo per la definizione delle correnti ioniche  $Ca_{++i}$ =  $Ca_{++}$  intracellulare; RyR= recettore della Rianodina; 5-HT= 5- idrossi triptamina

Farmaco investigativo	Modello in vivo	Specie	FA	ERP	$\theta$	$\lambda$	CL	Riferimenti
DPO-1 R Ikr	Insulto atriale	Cane	Term	A				Stump ed al. '05
Almokalan R Ikr	FA cronica	Capra	LI term				A	Santos ed al.'08
E-4031 R Ikr	Insulto atriale	Cane	Term	A			A	Inoueed al '91
KCB-328 R Ikr	Insulto atriale ATP cronico	Cane Cane	Term Term	A A	R A	A	A A	Rahme ed al.'01 Chandra ed al.'04
MK499: R Ikr	Insulto atriale	Cane	Term	A				Stump ed al. '05
Azimilide; R Ikr/Iks	Dil. Atriale cronica Stim. colinerg	Cane Cane	Ter/Rv Term.	A A	R LI		A A	Restivo ed al.'01 Nattel ed al.'98
HMR 1556: R Iks	Stim. Colin. FA cronica	Cane Maiale	R dur Term	A			A	Nakashima ed al'04 Bauer ed al.'05
NS8593: R IskCa	.Asfissia	Ratto	R dur					Diness ed al.'10
NIP-151 R IkAch	Stimol. Colin. Aconitina	Cane Cane	Term Term	A				Hashimoto ed al.'08 Hashimoto ed AL '08
Tertiapin: R IkAch	Stimol colin. Acoitina	Cane Cane	Term Term/R dur.	A	LI			Hashimoto ed al.'06 Hashimoto ed al.'06
Cariporide R Ina/H	Ischemia atriale ATP cronico	Cane Cane	LIVul/dur	A LI	LI	LI		Jayachandran '00 Shinagawaedal2002b
Ambasilide R Ito/Ikur/Ina/Ikr/Iks	Stim. Colin. Pericardite	Cane Cane	Term/Rinc R inc	A A	LI LI	A A	A	Wang ed al. '94 Wang ed al. '94
AVE0118:R Ikur/Ito/IkAch	FA cronica	Capra	Term/R vul	A	LI	A	A	Blauw ed al.'04,'07 Linz ed al.'07
AZD7009:R Ikr/Ina/Ito/Ikur	Pericardite	Cane	Term/Rvul	A	R		A	Goldstein ed al. '04
Nibentan: R Ik/IkAch	Stim. Colin.	Cane	Term/Rvul	A	LI	A	A	Fedorov ed al. '00
NIP-142:R IkAch/ Ikur/Iks/Ikr/Ito/ICaL/ICaT	Stimol.Colinergica Insulto atriale	Cane Cane	Term/Rvul Term/Rvul	A	LI		A	Nagasawa ed al. '02
Ranolazina:R Ikr/Iks/Ina/InaL	Stim. colinergica	Maiale	R vul/dur	A	R			Kumar ed al.'09
SD-3212:R Ina/ICaL/Ik/IkAch	Insulto atriale	Cane	Term	A	R		A	Fujiki ed al.1997
SSR149744C: R Ina/ICaL/Ikur/Ikr/Iks/IkAch $\alpha$ - $\beta$ -angiotensine receptors	Stim. colinergica	Cane	Term/R vul	A			A	Gautier ed al. 2005
Tedisamil:R Ito/Ikur/Ikr/Iks/Ikatp	Stim. Colinerg. Insulto atriale ATP cronico	Cane Cane Cane	Term Term/Rvul Term/Rvul	A	LI		A A A	Fishbach ed al. 2001 Fishbach ed al. 1999 Fishbach ed al. 2001
Vanoxerina:R Ikr/ICaL/Ina	Pericardite	Cane	Term	LI	LI		A	Matsumoto ed al.2010
AAP10: A Igap	Asfissia	Ratto	Term					Haugan ed al.2004
GAP-134: A Igap	HF:vtp+ATP Pericardite	Cane Cane	LIVul/d/Rvul/dur Rvul/dur	LI LI	A A	A		Laurent ed al. 2009 Rossman ed al.2009
Rotigaptide: A Igap	HF:VTP 2-6 sett. Ischemia atriale ATP cronico	Cane Cane Cane	LIVul/dur R dur LIVul/dur	LI LI LI	A A A			Shiroshita Takeshita '07b Shiroshita Takeshita '07b
Mibefradil: R ICaT	ATP cronico	Cane	R dur	A	LI	A		Fareh ed al '01
K201: R Cai/Ina/ICaL/IkAch/Ikr/Ik1	Pericardite	Cane	R vul/R dur	A	LI		A	Kumagai ed al. 2003a
Rianodina: inibitore del recett. Rianodina	HF: VTP 2-6sett.	Cane	Term/R vul				A	Stambler ed al. 2003
Tetracaina:R Ina/Ik1/Ca i	R proteina Ca i	T-topo	R vul	LI				Sood ed al.'08
Pirfenidone: R fibrosi	HF: VTP 2-6 sett.	Cane	R dur	LI	A			Lee ed al '06
RS 100302: antaganosta 5HT-4	Insulto atriale	Maiale	Term/R vul	A	R	A	A	Rahme ed al. 1999

## b)TEDISAMIL



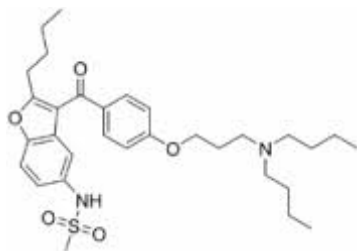
Tedisamil produce il blocco di vari canali del potassio, inclusi quelli che trasportano le correnti  $I_{Kr}$ ,  $I_{to}$  ed  $I_{KAtp}$ ; produce un effetto cronotropo negativo incrementando la conduttanza a livello delle giunzioni comunicanti e la velocità di conduzione. Pur possedendo un certo grado di selettività atriale può aumentare il periodo QT e/o il periodo refrattario effettivo ventricolare<sub>(11)</sub>.

A differenza dei bloccanti selettivi  $I_{Kr}$ , il tedisamil non ha la caratteristica uso dipendenza opposto nei confronti della refrattarietà atriale. Tedisamil è stato abbandonato come trattamento a lungo termine, a causa della diarrea da esso provocata, dovuta al blocco della corrente del potassio nell' intestino con conseguente ipokaliemia e torsione di punta. E' attualmente in analisi per la cardioversione farmacologica in acuto della FA. In uno studio dose- efficacia in 175 pazienti con lieve patologia strutturale cardiaca ed FA di recente comparsa, tedisamil in quantità di 0,4 e 0,6mg/kg, ha ripristinato il ritmo sinusale nel 41 e nel 51% dei pazienti, rispettivamente, contro il 7% del gruppo placebo<sub>(59)</sub>. Nel complesso, a causa della modesta efficacia e dell' elevato rischio pro-aritmico, il tedisamil non è un rimedio utile per la FA e non è stato approvato dalla FDA (Food & Drug Administration).

**Tabella 9** Agenti diagnostici prolunganti la ripolarizzazione

Farmaco	Meccanismo di azione	Via di somministrazione	Stadio di sviluppo	Potenziale nella FA
Dronedaron	Bloccante multiplo di canali	orale	Fase III	Prevenzione moderata
Amiodarone solubile	Amiodarone solubile	EV	Fase II, sviluppo interrotto	Conversione
PM 101	Amiodarone solubile captisolo attivato	EV	Fase I	Conversione
ATI 2042	Bloccante multiplo di canali	EV	Fase II	Prevenzione
Tedisamil	Bloccante $I_{kr}$ ed $I_{to}$	EV	Fase III	Conversione
Nifekalant (MS-551)	Bloccante $I_{kr}$	EV	Studi limitati	Dati non sufficienti
Ambasilide (LU 471110)	Bloccante multiplo di canali	Orale ed EV	Sospeso	Dati non sufficienti
Ersentilide	Bloccante $I_{kr}$ e $\beta 1$	Orale ed EV	Abbandonato	Sconosciuto
Trecentilide	Bloccante $I_{kr}$ ed $I_{ks}$	Orale ed EV	Abbandonato	Sconosciuto
Almokalant	Bloccante $I_{kr}$	EV	Abbandonato	Dati n non sufficienti
D-Sotalolo	Bloccante $I_{kr}$	Orale	Abbandonato	Prevenzione moderata
BRL-32872	Bloccante $I_{kr}$ e $ICaL$	Orale ed EV	Abbandonato	Prevenzione moderata
HMR-1556 (cromanoli)	Bloccante $I_{ks}$	EV	Sperimentale	Sconosciuto
L768673 (benzodiazepine)	Bloccante $I_{ks}$	EV	Sperimentale	Sconosciuto
Azimilide	Bloccante $I_{ks}$ ed $I_{kr}$	orale	Non approvato per la FA	Prevenzione moderata

### c) DRONEDARONE



Il Dronedarone è un agente sperimentale con molti effetti elettrofisiologici, simile all'amiodarone ma è privo dei sostituenti ioduro e si ritiene abbia un miglior profilo di effetti collaterali. In studi sperimentali, il dronedarone ha inibito le correnti transmembrana del potassio: la corrente rettificatrice ritardata ultra-rapida ( $I_{Kur}$ ), le correnti ritardate rettificatrici ( $I_{Ks}$  e  $I_{Kr}$ ), la corrente transitoria in uscita ( $I_{to}$ ) e la corrente rettificatrice in ingresso ( $I_{K1}$ )<sup>(60)</sup>. Blocca la corrente  $I_{Na}$  e quindi svolge un'azione predominantemente atriale. Il potenziale anti-aritmico del dronedarone è stato studiato estensivamente. Uno studio di quantificazione del dosaggio (dose-finding study) e due studi clinici di media ampiezza sull'efficacia e la sicurezza sono stati pubblicati per intero; i risultati sulla mortalità delle prove di studi clinici estesi, sono attesi a breve. (Tab 10). EURIDIS (European Trial In Atrial Fibrillation or Flutter patients receiving Dronedarone for the maintenance of sinus rhythm= studio clinico europeo in pazienti con FA o flutter in terapia con dronedarone per il mantenimento del ritmo sinusale) e il suo equivalente studio clinico americano-africano-australiano ADONIS hanno mostrato che il dronedarone in quantità di 400mg due volte al giorno (n=828) era superiore al placebo (n=409) nella prevenzione della FA ed era anche efficace nel controllare le frequenze ventricolari<sup>(61)</sup>. Nello studio clinico europeo, il tempo medio per la ricomparsa dell'aritmia (**primary endpoint**) era di 41 giorni nel gruppo del placebo e 96 giorni nel gruppo del Dronedarone (P=0,01). Nella controparte americana-australiana-africana il tempo corrispondente era di 59 e 158 giorni (P=0,002). La superiorità del dronedarone sul placebo era coerente in tutti i gruppi pre-specificati, così come nel confronto dronedarone-placebo tra i pazienti con e senza patologia strutturale cardiaca, ipertensione, insufficienza cardiaca, uso precedente o meno dell'amiodarone. Il dronedarone non ha significativamente prolungato l'intervallo QT e probabilmente ha una bassa potenzialità nel causare la torsione di punta<sup>(60)</sup>. Tuttavia, analogamente all'amiodarone, ci può essere qualche rischio di fibrosi polmonare, di effetti collaterali sull'occhio, fotosensibilizzazione cutanea, benché sostanzialmente molto più lievi rispetto ad amiodarone. In EURIDIS ed ADONIS le frequenze ventricolari durante la ricomparsa della FA erano in media 12-15 b.p.m (battiti per minuto) più basse nel gruppo del dronedarone che nel gruppo del placebo. La capacità del farmaco di controllare le frequenze ventricolari è stato accertato nello studio ERATO (Efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate= efficacia e sicurezza del dronedarone per il controllo della frequenza ventricolare) su 174 pazienti con FA permanente e frequenza cardiaca a riposo superiore ad 80 battiti per minuto, rispetto ad un trattamento standard con beta-bloccanti,  $Ca^{++}$ antagonisti e la digitale<sup>(62)</sup>. I pazienti trattati con dronedarone avevano frequenza ventricolare media nelle 24 ore dopo 14 giorni di trattamento (endpoint primario dello studio) 12 b.p.m più bassa rispetto a quelli trattati con il placebo. Inoltre il dronedarone limitava il picco della frequenza cardiaca durante un test da sforzo massimale sintomo-limitato di 24

b.p.m paragonato con il placebo, senza interferire con la capacità massima di sforzo. EURIDIS ed ADONIS non erano disegnati per accertare la mortalità ed hanno escluso i pazienti con una significativa disfunzione ventricolare sinistra. Lo studio ANDROMEDA (ANti-arrhythmic trial with DRonedarone in moderate to severe heart failure Evaluating morbidity Decrease= studio clinico anti-aritmico con dronedarone nell'insufficienza cardiaca da moderata a severa che valutava la riduzione di morbidità) era stato intrapreso per esplorare gli effetti del dronedarone su tutte le cause di morte od ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in pazienti con grado di insufficienza III o IV (grado della funzione definito sulla base dell'associazione cardiaca di New-York).

La sperimentazione fu tuttavia fermata prematuramente dopo che furono iscritti 627 pazienti oltre i 1000 programmati, perché nel frattempo un'analisi sulla sicurezza rivelò un potenziale eccesso di rischio di morte nei pazienti in trattamento attivo: 25 su 310 (8%) rispetto a 12 su 317 (3,8%) con placebo (criterio di rischio 2,13, intervallo di confidenza al 95% (CIs) 1,07-4,25,  $P=0,027$ ; i dati sono stati presentati al congresso della società europea di cardiologia a Stoccolma nel 2006). Si pensa che il risultato negativo di ANDROMEDA sia dovuto ad un aumento nel gruppo del dronedarone della creatinina, che induceva un' 'inappropriata discontinuità della terapia potenzialmente salvavita con gli inibitori ACE. Il dronedarone inibisce l'assorbimento tubulare

della creatinina e per tale ragione può aumentare la creatinina plasmatica che può essere un problema di interesse in alcuni pazienti. Ciò nonostante gli studi svolti su EURIDIS ed ADONIS hanno mostrato che tra i pazienti trattati con il dronedarone, erano in minor numero quelli ospedalizzati o deceduti per cause cardio-vascolari rispetto al gruppo placebo (22,8 rispetto al 30,9%; criterio di rischio 0,73, CI (interv. di conf.) 95% , 0,57-0,93,  $P=0,01$ )<sup>(61)</sup>.

Questa osservazione è stata in seguito approfondita nella fase III di uno studio controllato randomizzato ATHENA (A placebo-controlled, double blind, paralleled arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation / atrial flutter= sperimentazione verificata rispetto al placebo, su gruppi in parallelo, in doppio cieco, per accertare l'efficacia di 400 mg di dronedarone per la prevenzione dell'ospedalizzazione cardio-vascolare o la morte da qualunque causa in pazienti con FA o flutter atriale) che ha coinvolto 4628 pazienti ad alto rischio<sup>(63)</sup>. La fase di osservazione principale è stata di  $21 \pm 5$  mesi. I risultati della sperimentazione ATHENA sono stati riportati alla sessione annuale scientifica del ritmo cardiaco nel maggio 2008. Dronedarone ha posticipato il primo ricovero o ha posticipato il decesso derivante da qualsiasi causa (the composite primary endpoint) del 24% ( $P<0,001$ ) paragonato al placebo. Tale effetto era dovuto alla riduzione dalle ospedalizzazioni (25%) e particolarmente delle ospedalizzazioni per FA (37%).

La mortalità per qualunque causa era simile nei gruppi del dronedarone e del placebo (5 e 6% rispettivamente; criterio di rischio 0,84, 95% CI, 0,66-1,08;  $P=0,176$ ). Tuttavia il dronedarone ha ridotto significativamente la morte per cause cardiovascolari. Perciò lo sviluppo del dossier di questo farmaco è praticamente completo e potrà presto essere stabilita l'approvazione per diverse indicazioni riguardante la FA.



**Tabella 10** Sommario degli studi clinici del dronedarone nella FA

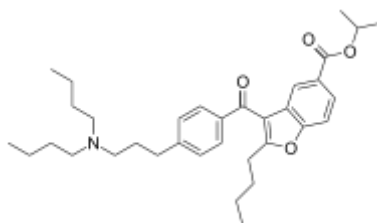
Studio	Numer o di pazienti	Caratteristi che dei pazienti	Dosi di dronedarone	Control lo rispetto al placebo	Endpoint primario	Tempo di proseguime nto (mesi)	Esito	Commenti
DAFNE	199	Post- cardioversio ne	400mg b.i.d 600 mg b.i.d 800mg b.i.d	Sì	Intervallo di t per la prima ricomparsa di FA	6	400mg di dronedarone hanno significativame nte prolungato il t medio per la ricomparsa di FA rispetto al placebo: 60 vs 5.3; P=0,01.Rid. rischio relativo 55% (95% IC, 28-72%; P=0,01	Dosi più elevate erano inefficaci ed associate con frequenza di interruzione di 7,6e 22,6%, freq. Di conversione erano di 5,8, 8,2, 14.8 rispetto al 3.1% del placebo
EURIDIS	615	Post- cardioversio ne	400mg b.i.d	Sì	Intervallo di t per la prima ricomparsa di FA	12	T medio per la ricomparsa di FA era di 41 giorni con dronedarone rispetto a 96 giorni con placebo ( P=0,01)	Le freq. ventricolari medie durante la ricomparsa di FA erano significativame nte più basse con dronedarone
ADONIS	630	Post- cardioversio ne	400mg b.i.d	Sì	Intervallo di tempo per la prima ricomparsa di FA	12	T medio per la 1° ricomparsa di FA era di 59 giorni con il dronedarone rspetto a 158 giorni con placebo P=0,02	Dronedarone ha ridotto la frequenza ventricolare durante la ricomparsa di FA rispetto al placebo.
EURIDIS ED ADONIS messi in comune	1237	Post- cardioversio ne	400mg b.i.d	Sì n=409	Mortalità per qualunque causa e ospedalizzazi oni	12	Il dronedarone ha ridotto l'endpoint principale rispetto al placebo del 27% (95% IC, 7-43%, P=0,01)	E' stata osservata con dronedarone una tendenza nel ridurre tutti i casi di mortalità ed ospedalizzazio ne per cause cardiache; riduzione del rischio relativo 20% P=0.164
ERATO	630	Fibrillazione atriale permanente con freq. ventricolari > 80 bpm con terapia che controllava la frequenza	400mg b.i.d	Sì	Media della frequenza ventricolare nelle 24 ore alla seconda settimana	1	La frequenza ventricolare era 12 b.p.m più bassa con dronedarone rispetto al placebo	Freq. Cardiaca di picco durante lo sforzo era 24 b.p.m più bassa con dronedarone rispetto al placebo
ANDROME DA	617, 1000 pianific ati	Insuff. cardiaca congestizia; EF <0,35	400mg b.i.d	Sì	Mortalità ascrivibile a qualunque causa	6	Interrotto precocemente a causa dell' aumentata mortalità nel gruppo del	Possibile spiegazione per l' aumentata mortalità è la più freq.

							dronedarone (vs 3.8% del placebo; criterio di rischio 2.3)	interruzione di ACE inibitori nel gruppo del dronedarone secondaria ad un aumento della creatinina nel plasma
ATHENA	4628	FA parossistica persistente con fattori di rischio	400mg b.i.d	Sì	Mortalità ascrivibile a qualunque causa ed ospedalizzazioni per cause cardiache	21±5	Il dronedarone ha ridotto l'endpoint principale rispetto al placebo del 24% (P<0.001)	Ospedalizzazioni per cause cardiovascolari, mortalità cardiovascolare ed ospedalizzazioni per FA sono state ridotte del 25% (P<0,01), 29% (P<0.034) e 37% (P<0.001) nessuna differenza significativa in tutti i casi di mortalità

A=analisi post hoc; EF=frazione di eiezione; ACE=enzi ma convertente l' angiotensina; FA= fibrillazione atriale; b.p.m= battiti per minuto. Inomi degli studi sono acronimi: vedi testo per i dettagli.

## ALTRI DERIVATI DELL' AMIODARONE

### d)CELIVARONE



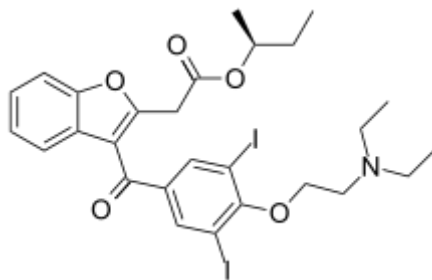
C'è un gruppo di altri analoghi dell' amiodarone/dronedarone in vari stadi di sviluppo. Sono stati riportati approfondimenti sul celivarone (SSR1149744C), derivato del benzofurano non iodato che mostra proprietà bloccanti di vari canali ed effetti emodinamici. Ha un'azione predominantemente atriale.

Il farmaco è disponibile in entrambe le forme per la somministrazione endovenosa ed orale ed è stato dimostrato che è in grado determinare la fine della FA indotta da stimolazione vagale nei cani nel 100% degli esperimenti e di prevenire l' induzione della FA nel 60% degli esperimenti<sup>(64)</sup>. La sicurezza e l'efficacia della SSR149744C per il mantenimento del ritmo sinusale è stato valutato nella fase II dello studio che esaminava l'intervallo terapeutico, MAIA (Maintenance of sinus rhythm in patients with recent atrial fibrillation or flutter= mantenimento del ritmo sinusale in pazienti con recente FA o flutter), in 673 pazienti che sono stati trattati in maniera casuale (randomizzata) con una o quattro dosi (50, 100, 200, 300mg una volta al dì) oppure con placebo<sup>(65)</sup>. Il punto di arrivo (endpoint) primario era la ricomparsa dell'aritmia, rilevata dall' elettrocardiogramma (ECG) e monitoraggio ECG

(elettrocardiografico). Come per il dronedarone, dosi più alte di celivarone tendevano ad essere meno efficaci rispetto alle dosi più basse. La minima incidenza di ricomparsa dopo 90 giorni, era di 52,1% con 50 mg di celivarone contro il 67,1% nel gruppo placebo ( $P=0,055$ ); i corrispondenti valori della ricomparsa sintomatica (endpoint secondario) erano del 26,6 e del 40,5% rispettivamente ( $P=0,02$ ).

Nessuna disfunzione pro-aritmica o tiroidea era riportata nello studio a breve termine. Lo studio clinico placebo in doppio cieco CORYFREE (COntrolled Dose-Ranging studY of the eFficacy and safEty di SSR149744C 300 o 600mg per la Conversione della FA o flutter) è stato completato ma i risultati non sono ancora stati riportati. L' endpoint primario sull' efficacia è la velocità di conversione al ritmo sinusale documentato dall' ECG dopo 48 ore dalla prima dose. Il futuro di questo farmaco è sconosciuto.

#### e) ATI 2042 (budiodarone)



Continua la ricerca sullo sviluppo di derivati dall' amiodarone con legami modificati all'interno della molecola per permettere l' idrolizzazione rapida ed avere quindi un'azione più rapida , un'emivita più breve, e possibilmente, un miglior profilo rischio-beneficio.

Sono stati sintetizzati vari farmaci strutturalmente simili all' amiodarone con miglior profili di sicurezza : amiodarone solubile ( aqueous) (Amio-Aqueous), amiodarone "mite" (soft) (ATI-2042, ARYx), e PM 101. Lo sviluppo dell' amiodarone "solubile" è stato recentemente interrotto a causa di problemi collegati alla solubilità del farmaco. ATI-2042 è un analogo chimico dell'amiodarone, rapidamente metabolizzato, con emivita di 7 ore, che si ritiene abbia un profilo simile per efficacia, ma senza gli effetti collaterali attribuibili al dosaggio a lungo termine ed all 'accumulo tissutale. Come amiodarone, ATI-2042 contiene Iodio, che si ritiene contribuisca all'efficacia farmacologica. In uno studio pilota, in persone con fibrillazione atriale parossistica, ATI 2042 riduceva il tempo in cui i pazienti erano in fibrillazione atriale fino all'87%<sub>(66)</sub>. Il ritmo della FA era misurato con l'ECG. Uno studio sull'efficacia e la sicurezza di ATI-2042 in fase II è in sviluppo in pazienti con pace-maker.

#### f) PM 101

PM 101 è una molecola di amiodarone combinata con captisol ciclodestrina (Cy Dex) che migliora la solubilità dell'amiodarone in acqua senza l'uso di solventi. I vantaggi di PM 101 includono la facile somministrazione endovenosa (EV) come bolo, rapida comparsa di azione senza alcuna necessità di diluire il farmaco se si paragona all' amiodarone per via endovenosa. Studi di fase I relativi agli effetti del PM 101 sul tono emodinamico e cardiaco in volontari sani sono stati completati.

### 12.3) AGENTI RITARDANTI LA RIPOLARIZZAZIONE ATRIALE

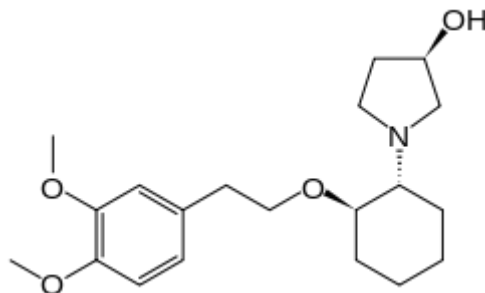
Una prospettiva attraente nella terapia farmacologica anti-aritmica per la FA è l' introduzione di farmaci altamente selettivi per i canali ionici specificatamente coinvolti nella ripolarizzazione nel tessuto atriale.

I canali Kv 1,5 trasportano la corrente  $I_{kur}$ , che è il maggiore determinante della forma del potenziale di azione nei miociti atriali. L'inibizione della corrente  $I_{kur}$  dà luogo al prolungamento del periodo refrattario effettivo dell' atrio . Poiché le proteine dei canali Kv 1,5 sono espresse prevalentemente negli atri, ci si aspetta che i bloccanti della corrente ultra rapida del potassio ( $I_{kur}$ ) dimostrino selettività atriale senza alterare le proprietà elettrofisiologiche dei ventricoli. Tali farmaci utilizzati a scopo diagnostico sono anche conosciuti come farmaci ritardanti la ripolarizzazione atriale (ARDAs = Atrial Repolarization Delaying Agents) (Tab 11). Tuttavia i canali Kv 1,5 sono anche presenti benché in minor misura nel ventricolo e possono teoricamente prolungare la ripolarizzazione ventricolare<sup>(67)</sup>. A differenza dei tradizionali bloccanti  $I_{kr}$  come dofetilide ed Ibutilide, ARDAs possono essere più efficaci in atri rimodellati e possono perciò essere più efficaci nel convertire la FA<sup>(68), (69)</sup>. Al momento ci sono diversi farmaci anti-aritmici in via di sviluppo con meccanismo d' azione simile agli ARDAs, che sono attualmente in sviluppo clinico. Molti di questi farmaci agiscono su più di un canale.

**Tabella 11 Farmaci ritardanti la ripolarizzazione atriale** A= bloccante più potente di  $I_{Na}$  ed  $I_{kr}$  che della corrente  $I_{kur}$ ; FA= fibrillazione atriale

Farmaco	Casa produttrice	Meccanismo di azione	Via	Stadio di sviluppo	Limitazioni
Vernakalant RSD1235	Cardiome ed Astellas	Bloccante delle correnti $I_{kur}$ , $I_{to}$ , $I_{Na}$ ed $I_{kr}$	EV ed orale	Studi di fase III completati; approvazione FDA condizionale; formulazione orale in fase II	Efficacia di conversione elevata limitata alla FA <72 ore; moderata efficacia in FA <7 giorni; inefficace nel flutter atriale
AZD 7009a	Astra Zeneca	Bloccante delle correnti $I_{Na}$ , $I_{kr}$ , $I_{kur}$ ed $I_{to}$	EV	Raggiunti studi di fase II, ora abbandonati	<b>Blocco potente della corrente <math>I_{kur}</math>, sono stati riportati prolungamento dell' intervallo Q- Te torsione di punta</b>
AVE 0118	Sanofi Aventis	Blocco delle correnti $I_{kur}$ , $I_{to}$ , $I_{kAch}$	EV	Sono stati condotti studi di fase III, ulteriore sviluppo non riportato	Non riportate; prolungamento dell' intervallo Q-T
S9947 e S20951	Sanofi Aventis	Bloccante della corrente $I_{kur}$ ; probabilmente presenti effetti multi-canale	EV	Studi sperimentali/di fase I, non riportati	Non riportate; prolungamento intervallo Q-T
NIP 141/142	Nissan Pharmaceuticals	Bloccante $I_{kur}$ , $I_{to}$ , $I_{kAch}$ ed $I_{CaL}$	EV	Sperimentali	Blocco multiplo di canali; dati non sufficienti
XEN-D0101/2	Xention	Bloccante $I_{kur}$	EV ed orale	Studi entrati in fase II	<b>Dati</b> non sufficienti

## VERNAKALANT



Vernakalant (RSD1235) è nella fase più avanzata di ricerca ed è stato recentemente richiesto che la sua formulazione EV sia approvata per la cardioversione farmacologica della FA. Benché la corrente  $I_{Kur}$  sia il principale bersaglio del farmaco, il suo meccanismo di azione comporta il blocco di molti canali ionici incluso  $I_{to}$  ed  $I_{Na}$ ; tuttavia ha un ridotto impatto sulle correnti ioniche  $I_{Kr}$  o  $I_{Ks}$ . Per cui vernakalant, benché sia annoverato nella famiglia degli ARDAs, è un bloccante di vari canali, come molti altri di questo tipo. Vernakalant rallenta la velocità di conduzione nell' atrio e prolunga il suo recupero dalla refrattarietà. Poiché il canale  $Na^+$  ha una rapida cinetica di chiusura, il suo blocco non è duraturo, di conseguenza il vernakalant non è probabilmente causa di disturbi di conduzione e di pro-aritmia a basse frequenze cardiache. In un piccolo studio di verifica di efficacia di fase II, 30 pazienti con durata di FA al di sotto di 72 ore (durata principale di 24 ore) sono stati prescelti in modo casuale (randomizzato) ad un' infusione di 10 minuti con RSD1235 in quantità di 0,5mg per kg seguito da 1mg/kg, con vernakalant 2mg/kg seguito da 3mg/kg, oppure con placebo<sup>(70)</sup>. Solo la dose più alta di vernakalant è stata efficace nel determinare la fine della FA nel 61% dei pazienti entro 80 minuti dalla somministrazione rispetto ad una dose ridotta (11%) o al placebo (5%). Tre studi clinici di media ampiezza, randomizzati, che avevano come oggetto la cardioversione farmacologica ed uno studio senza approvazione ufficiale (sempre inerente alla cardioversione) sono stati recentemente riportati (Tab 12)<sup>(71)-(73)</sup>. Pazienti compresi negli studi clinici relativi alla conversione dell' aritmia atriale (ACTs= Arrhythmia Conversion Trials) I, II, III, IV, hanno avuto FA di durata tra tre ore e 45 giorni; pazienti in ACT II hanno avuto FA di durata tra le 3 e le 72 ore entro 7 giorni dopo il bypass coronarico di reimpianto chirurgico della valvola. Lo studio clinico di conversione di aritmia IV era uno studio privo di approvazione ufficiale. I pazienti hanno ricevuto un' infusione avente una durata di 10 minuti di vernakalant in quantità 3mg/kg oppure placebo (in ACTs I, II e III). Se FA persisteva dopo 15 minuti, una seconda infusione di 2mg/Kg veniva somministrata. L'endpoint primario era la conversione al ritmo sinusale entro 90 minuti dalla somministrazione.

Vernakalant si è mostrato significativamente più efficace del placebo nel convertire la FA avente durata superiore a 7 giorni. Negli ACT I e III, la frequenza di conversione nel gruppo trattato era di 51,7 e di 51,2 rispettivamente a confronto del 4 e del 3,6% del gruppo placebo<sup>(71), (72)</sup>. Nello studio open-label ACT IV, i risultati sono stati identici (50,9%) (risultati presentati al simposio sulla FA a Boston nel gennaio 2008). Il Vernakalant ha provocato la cardioversione nel 47% dei pazienti con FA post-operatoria coinvolti nell' ACT II rispetto al 14% che si è convertito spontaneamente con il placebo<sup>(73)</sup>. Il tempo medio di conversione era di 11, 12, 8 e 14 minuti negli ACT da I a IV. La maggior parte dei pazienti (dal 75 all' 82%) si è convertita dopo la prima dose. La massima efficacia si è osservata nella FA fino a 72 ore (70-80%) (Fig.3).

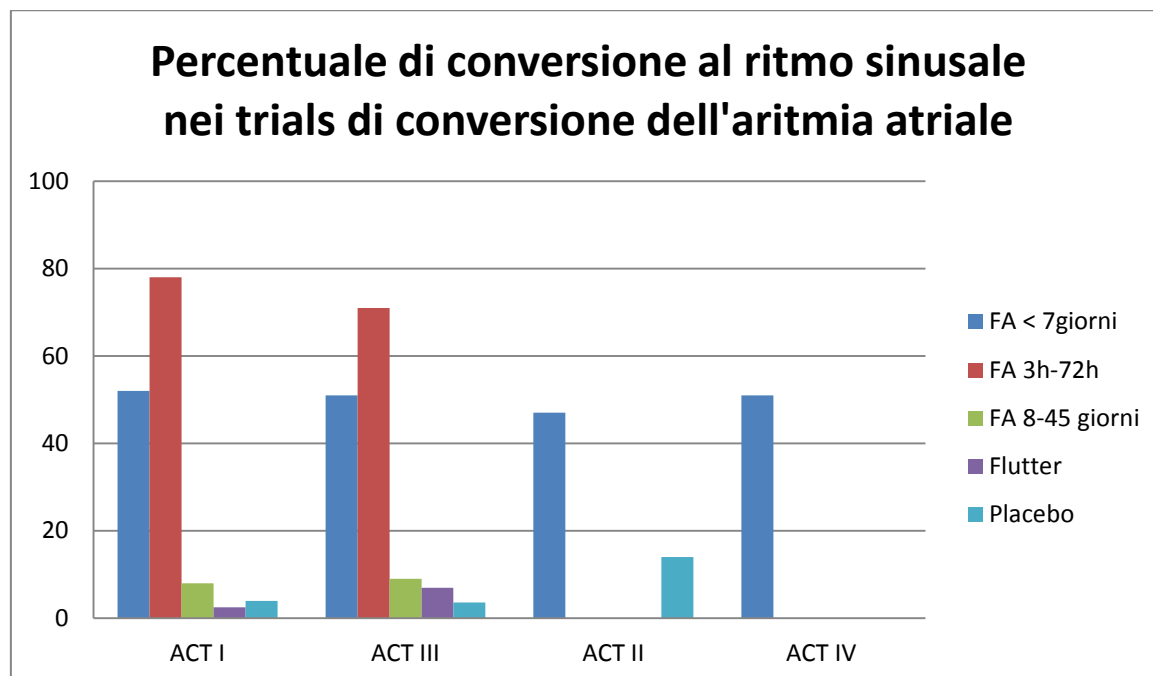
Comunque, il farmaco era relativamente inefficace in pazienti con FA nel flutter atriale, convertendo solo l' 8% e il 2.5% dei pazienti, rispettivamente, in ACT I e del 9 e del 7%, rispettivamente in ACT III. Il farmaco è stato ben tollerato, con prolungamento Q-T non significativo né con torsione di punta dovuta al farmaco. In ACT I, i valori di QTc dopo infusione, erano più alti nel gruppo vernakalant che nel gruppo placebo e il 24% dei pazienti nel gruppo del vernakalant mostrava un intervallo Q-Tc > 500ms a differenza del 15% del gruppo placebo, tuttavia nessuna torsione di punta veniva riportata durante le prime 24 ore dopo infusione<sup>(71)</sup>. In tre studi randomizzati, 39 (5.3%) dei 737 pazienti trattati con vernakalant hanno mostrato aritmia ventricolare entro 2 ore dall' infusione ed oltre 69 (9.4%) hanno avuto un attacco tra le 2 e le 24 ore dopo l' infusione rispetto ai 20 (6.3%) e i 41 (13%) dei pazienti del gruppo placebo. I più comuni (> del 5%) effetti collaterali del vernakalant erano cattivo sapore, starnuti e nausea<sup>(74)</sup>. La moderata efficacia anti-aritmica addizionale del vernakalant e soprattutto l'assenza dell'effetto anti-aritmico dovuto al blocco della corrente  $I_{Kur}$  nella FA avente durata superiore a 7 giorni può essere spiegato da rimodellamento del complesso ionico durante la FA, inclusa la down-regulation dei canali che trasportano le correnti  $I_{to}$ ,  $I_{Na}$ , ed  $I_{CaL}$ . Il blocco delle correnti  $I_{to}$  ed  $I_{Na}$  può essere più benefico per la prevenzione che per la cardioversione nella FA. E' stata vagliata una formulazione orale di vernakalant in uno studio in fase IIa<sup>(75)</sup>. Due dosi del farmaco (300 o 600 mg due volte al giorno erano paragonate con il placebo. Il periodo di follow-up (prosecuzione e controllo della terapia) era limitato a 28 giorni per ragioni di sicurezza e poiché l' efficacia di farmaci anti-aritmici nel primo periodo post-cardioversione è di particolare interesse. Entrambi i dosaggi del farmaco sopprimevano in modo equivalente la ricomparsa dell'aritmia (in entrambi i gruppi, il 61% dei pazienti trattati con vernakalant si trovavano in ritmo sinusale al termine dello studio), benché la riduzione della ricomparsa dell' aritmia fosse statisticamente significativa solo con 300mg ( $P < 0.048$ ). Quando i due gruppi sono stati armonizzati, il vernakalant si è mostrato significativamente superiore al placebo ( $P=0.028$ ). Non è stata riportata alcuna torsione di punta correlata all' uso del farmaco. Tuttavia il risultato dello studio non ha permesso di stabilire con certezza una dose ottimale del farmaco. I risultati preliminari di uno studio di fase IIb randomizzato, in doppio cieco relativo a tre dosi di vernakalant (150, 300 o 500mg due volte al giorno) in 446 pazienti dopo cardioversione farmacologica od elettrica sono stati resi accessibili al pubblico nel marzo 2008<sup>(76)</sup>. Pazienti trattati con la dose più elevata mantenevano probabilmente meglio il ritmo sinusale dopo i tre mesi rispetto a quelli trattati con placebo (52 contro 39%,  $P < 0.05$ ). Il tempo medio di ricomparsa della FA era superiore a 90 giorni nel gruppo trattato con 500mg di vernakalant rispetto a 39 giorni nel gruppo placebo. Non vi era differenza statistica tra il gruppo trattato con 150mg o 300mg di vernakalant due volte al giorno. I dati relativi alla sicurezza risultanti dall' analisi provvisoria hanno suggerito che vernakalant è stato ben tollerato. Non sono stati riscontrati casi di torsione di punta o di morte correlata all' uso del farmaco. Gli studi di fase III di vernakalant per via orale sono attualmente programmati.

**Tabella 12** Sommario degli studi clinici relativi a vernakalant nella FA

Studio	Numer o di pazienti	Fas e	Caratteristich e del paziente	Dose di vernakalan t	Controll o rispetto al placebo	Endpoint principale	Esito rispetto al placebo/control lo	Commenti
CRAFT	56	II	FA di durata da 3 a 72 ore	0.5+1mg/kg EV oppure 2+3mg/kg EV	Sì	Conversione a RS durante infusione o entro 30 minuti dopo l'ultima infusione	Convertito a RS: 61 contro il 5%; P<0.01; pazienti in RS al 30° min 56 vs 5% P=0.016	Solo una dose più elevata di vernakalant era efficace; il tempo medio per la conversione era di 14 contro 162 min (placebo)
ACT I	336 AF; 60 flutter atriale	III	FA di durata da da tre a 45 giorni (3h-7 giorni n=220; 8-45 giorni n=116)	EV 3+2mg/kg	Sì	Conversione a RS entro 90 minuti dall' inizio dell' infusione in FA di durata da 3h a 7giorni	Convertito a RS 51.7% contro il 4% P<0.001	Massima frequenza di conversione per FA ≤ 72 ore (78%); tempo medio per la cardioversione era di 11 min
ACT II	150	III	FA di durata da 3h a 72h nelle 24 ore e 7 giorni dopo chirurgia cardiaca	EV 3+2mg/kg	Sì	Conversione a RS entro 90 minuti dall' inizio dell' infusione in FA di durata da 3h a 7giorni	Convertito a RS 47 vs 14% P<0.001	Tempo medio per la conversione era di 12 min
ACT III	262, 23 AF	III	FA di durata da 3h a 45 giorni (3h-7 giorni n=170; 8-45 giorni n=69)	EV 3+2mg/kg	Sì	Conversione a RS entro 90 minuti dall' inizio dell' infusione in FA di durata da 3h a 7giorni	Conv.ad RS 51.2 contro 3.6 P<0.001	Massima freq. Di conversione per la FA ≤72 ore (71%) tempo medio per la conversione 8min
ACT IV	167	EV, open label	FA di durata da 3 h a 45 giorni (3h-7 giorni n=170; 8-45 giorni n=69)	EV 3+2mg/kg	No	Conversione a RS entro 90 minuti dall' inizio dell' infusione in FA di durata da 3h a 7giorni	Convertito ad RS 50.9%	Tempo medio per la conversione 14 min.
Prevenzione	159	Ila	FA persistente, post cardioversione	300 o 600 mg b.i.d orali	Sì	RS ad un mese	RS mantenuto ad 1 mese : 61 (ciascun gruppo) contro 43% con il placebo	La differenza era significativa per 300mg b.i.d (P=0.048), ma non per 600mg b.i.d (P=0.060)
Prevenzione e risultati preliminari	446	Iib	FA persistente, post cardioversione	150, 300 o 500mg b.i.d orali	Sì	RS a 3 mesi	RS mantenuto a 3 mesi con 500mg b.i.d: 52 contro 39% P<0.05	T medio per la ricomparsa con 500mg b.i.d 90 vs 39 giorni; nessuna differenza tra dosi più basse e placebo

ACT=Studio clinico di conversione di aritmia atriale; FA=fibrillazione atriale; CRAFT=studio clinico randomizzato controllato relativo alla FA; EV=endovenoso; RS=Ritmo sinusale

**Figura 3 (11)** Percentuale di pazienti con FA che hanno mostrato una conversione a ritmo sinusale entro 90 minuti dopo l'inizio dell'infusione di vernakalant negli esperimenti di conversione di aritmia atriale (ACTs) da I a IV. ACTs I, II, III erano randomizzati in doppio cieco e controllati rispetto al placebo. ACT IV era uno studio open label. ACTs I, III, IV hanno coinvolto pazienti con FA o flutter atriale di durata da 3 h a 4 giorni. ACT II ha coinvolto pazienti con FA da 3h a 7 giorni dopo chirurgia cardiaca. Vernakalant era significativamente più efficace del placebo ( $P \leq 0.0001$ ).



Amiodarone	Inibisce varie correnti ioniche: $I_{Na}$ , $I_{to}$ , $I_{CaL}$ , $I_{CaT}$ , $I_{Kur}$ , $I_{Ks}$ , $I_{Kss}$ , $I_{Na/Ca}$ , $I_{kl}$ , $I_{KAch}$ oltre a vari recettori Adrenergici e colinergici. E' usato nella conversione della FA e nella prevenzione della sua ricomparsa. E' usato nel controllo a lungo termine del ritmo e della frequenza.
Dronedarone	E' più sicuro, effetti collaterali simili a quelli di amiodarone si manifestano a concentrazioni molto più alte. Tuttavia è meno efficace; è raccomandato per il controllo a lungo termine del ritmo e della frequenza in pazienti con FA non permanente e che non hanno insufficienza cardiaca seria o instabile
Dofetilide	Raccomandato per la conversione della FA o del flutter; ha potenziale pro-aritmico ventricolare, probabilmente a causa di $I_{kr}$ .
Ibutilide	Raccomandato per la conversione della FA o del flutter; ha potenziale pro-aritmico ventricolare, probabilmente a causa di $I_{kr}$ .
Sotalolo	Ha attività di classe III bloccante $I_{kr}$ , associata ad attività bloccante $\beta_1$ , $\beta_2$ . Può essere usato per prevenire la ricomparsa di FA ma è anche limitato dal prolungamento QT
Vernakalant	Blocca $I_{Kur}$ , $I_{Na}$ , $I_{KAch}$ . E' in via di approvazione

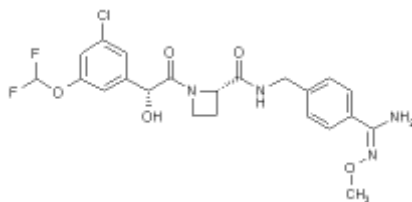
## AVE-0118

AVE-0118 blocca la corrente  $I_{Kur}$  e varie altre correnti come la corrente  $I_{to}$  e la corrente del potassio acetilcolina attivata ( $I_{KAch}$ ). E' un bifenil derivato. Attenua l'eterogeneità di ripolarizzazione ventricolare e riduce l'incidenza di fibrillazione causata da ischemia ventricolare nei cani (77). Non prolunga il periodo QT, coerentemente con la sua selettività atriale. Inoltre con l'utilizzo prolungato non perde i suoi effetti terapeutici nonostante la progressione del rimodellamento elettrico (78). Aumenta il periodo refrattario effettivo, ciò è confermato da studi su animali, che hanno dimostrato questa capacità di AVE-0118. Il ripristino del ritmo sinusale con AVE-0118 era associato con il miglioramento della contrattilità atriale, laddove farmaci convenzionali inotropi positivi (dobutamina e digossina)



e agenti che aumentavano la sensibilità alla corrente del  $\text{Ca}^{++}$  non hanno mostrato effetto sulla funzione atriale dopo la cardioversione<sup>(79)</sup>. L'effetto più evidente sulla refrattarietà atriale sembrava essere confinato all'atrio destro. In un modello animale di capra, in atri rimodellati dopo 48 ore di FA continua, AVE-0118 ha prolungato il periodo di refrattarietà a livello pre-rimodellamento e ha prevenuto l' induzione di FA in 2/3degli esperimenti mentre dofetilide ha perso i suoi effetti sulla refrattarietà e vulnerabilità atriale<sup>(69)</sup>. Non è riportato alcuno studio clinico con AVE-0118 ed il suo sviluppo è stato probabilmente interrotto.

## AZD 7009

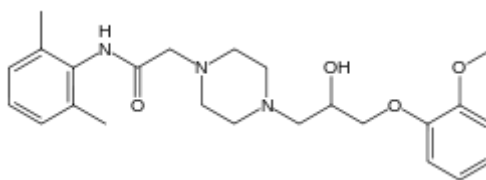


AZD 7009 è stato inizialmente classificato come farmaco di classe ARDA (Atrial Repolarization Delaying agent, cioè farmaco ritardante la ripolarizzazione atriale) ma più recentemente è stato dimostrato che bloccava vari canali potassio ripolarizzanti atriali, per esempio  $I_{kur}$ ,  $I_{to}$ ,  $I_{kr}$  e la corrente  $I_{ks}$  così come la corrente depolarizzante tardiva del  $\text{Na}^+$  ( $I_{na}$ ). Possiede una certa selettività atriale, ciò sembra conferamto anche da studi su animali<sup>(80)</sup>. AZD 7009 ha posto fine alla FA causata da pericardite. Il blocco della corrente  $I_{kr}$  avviene a concentrazioni più basse di quelle richieste per il blocco della corrente  $I_{kur}$  e  $I_{to}$  e quindi può essere alla base del prolungamento del potenziale di azione nei ventricoli e della torsione di punta. Il blocco della corrente tardiva del sodio  $I_{na}$  può bilanciare un eccessivo ritardo nella ripolarizzazione nelle cellule M e nelle fibre del Purkinje. Studi su animali hanno mostrato la capacità di AZD 7009 di incrementare la refrattarietà atriale, sopprimere l'induzione di FA e convertire rapidamente la FA, in particolare negli atri con aumentato volume di precarico<sup>(81)</sup>. In uno studio clinico relativo all'intervallo di dosaggio su 122 pazienti con FA o flutter atriale della durata da due a novanta giorni, AZD 7009 ha restaurato il ritmo sinusale in modo dose dipendente nel 45-58% dei pazienti entro un' ora dall' inizio di infusione<sup>(82)</sup>.

Non è avvenuta nessuna conversione spontanea nel gruppo placebo. La frequenza di conversione è stata più alta nei pazienti con aritmia avente durata inferiore ad una settimana (78%) ed in pazienti con FA e nessun precedente di flutter atriale (70%). Il pre-trattamento con AZD 7009 ha aumentato il successivo tasso di cardioversione elettrica e ha ridotto la ricomparsa immediata di FA.

Tuttavia lo sviluppo di AZD 7009 è stato interrotto a causa dei suoi effetti extra-cardiaci e della possibile prolungamento del periodo QT. La bradicardia, correlata ad una durata del periodo Q-T > 500ms, (Friediricia) è stata osservata in 4 pazienti dopo un'ora ed in 7 pazienti dopo 3 ore di infusione. Benché non siano stati riportati episodi di torsione di punta, è stata riscontrata una tachicardia ventricolare polimorfa non sostenuta con tratti simili alla torsione di punta in un paziente durante il monitoraggio nelle 24 ore.

## RANOLAZINA



L'elevata frequenza atriale durante la FA porta all'ischemia ed a danni ossidativi del miocardio atriale. Durante l'ischemia c'è un aumento della corrente  $I_{NaL}$  che aumenta la concentrazione intracellulare di sodio. L'aumentato sodio intracellulare, stimola lo scambiatore  $Na^+/Ca^{++}$  e determina l'attivazione in senso opposto della pompa (cioè fa entrare  $Ca^{++}$  e fa uscire  $Na^+$ ). L'accresciuta corrente  $I_{NaL}$  causa eterogeneità di depolarizzazione e promuove aritmie rientranti. Ranolazina è un farmaco anti-angina che blocca anche diversi canali ionici e scambiatori, prevalentemente il canale che trasporta la corrente  $I_{NaL}$  ma anche quello che trasporta la corrente  $I_{Na}$ , lo scambiatore  $Na^+/Ca^{++}$ , i canali del  $Ca^{++}$  di tipo L e le correnti potassio rapida e quella lenta (rispettivamente  $I_{Kr}$  e  $I_{Ks}$ )<sup>(83)</sup>. Ranolazina inibisce la corrente  $I_{NaL}$  con una potenza di  $6\mu\text{mol/L}$  (per avere un'inibizione del 50%). La potenza richiesta per bloccare  $I_{NaL}$  è all'incirca 39 volte maggiore di quella richiesta per l'inibizione della corrente di picco del sodio  $I_{Na}$ . Inibendo in modo preferenziale la corrente ritardata del  $Na^+$ , la ranolazina ha dimostrato in cuori isolati ed in modelli animali di ridurre l'eccesso di  $Na^+$  intracellulare e di  $Ca^{++}$  causati dall'ischemia e di sopprimere le EADs (early afterdepolarizations= post-depolarizzazioni precoci). I potenziali effetti anti-aritmici della ranolazina sono stati valutati nell'analisi di sicurezza MERLIN- TIMI 36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischaemia in Non-ST elevation acute coronary Syndrome 36= efficienza metabolica di Ranolazina nel ridurre l'incidenza di ischemia nella sindrome acuta coronarica senza prolungamento ST)<sup>(84)</sup>. In questo studio, 6560 pazienti ospedalizzati con sindrome coronarica acuta sono stati trattati in modo randomizzato con ranolazina o placebo in aggiunta alla terapia farmacologica standard. E' stata eseguita una registrazione mediante holter riportante un ECG continuo per i primi 7 giorni dopo la randomizzazione per stabilire se erano presenti aritmie nel gruppo di controllo. La terapia con ranolazina evidenziava minore incidenza di tachiaritmia rispetto al placebo e in particolare minore incidenza di tachicardia ventricolare non sostenuta. A concentrazioni terapeutiche ( $2-6\mu\text{mol/L}$ ) la ranolazina agisce anche sulla corrente  $I_{Kr}$  (50% di inibizione ad una concentrazione con  $12\mu\text{mol/L}$ ) e può potenzialmente prolungare il potenziale di azione ma questo effetto è compensato da un più potente blocco della corrente tardiva del sodio ( $I_{Na}$ ). L'effetto netto e la conseguenza clinica del blocco multicanale da parte della ranolazina è un modesto aumento dell'intervallo medio QT di 2-6ms<sup>(84)</sup>. In miociti ventricolari di cane isolati e preparazioni incuneate, la ranolazina ha prolungato la durata del potenziale di azione dello strato epicardico, fatto dovuto al blocco prevalente della corrente rapida del potassio ( $I_{Kr}$ ) ma ha ridotto la durata del potenziale di azione nelle cellule M, evento dovuto al blocco prevalente della corrente del sodio ( $I_{Na}$ ). Inoltre ha ridotto un'altra base pro-aritmica: la dispersione transmurale di ripolarizzazione<sup>(83)</sup>. I recenti esperimenti sui preparati di cellule isolate di cane atriali e ventricolari perfuse hanno fatto pensare che le caratteristiche del canale  $Na^+$  possano differire tra cellule atriali e ventricolari e che la ranolazina ha mostrato maggiore affinità con i canali sodio negli atri che nei ventricoli<sup>(85)</sup>. Il potenziale della ranolazina di prevenire l'induzione e di terminare la FA, a concentrazioni clinicamente rilevanti di  $5-10\mu\text{mol/L}$ , è stata dimostrata in atri destri isolati di cani ma perfusi da arteria

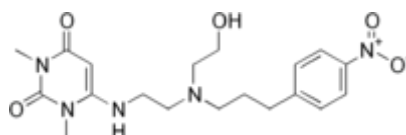
durante infusione con acetilcolina e durante ischemia<sup>(85)</sup>. E' stato pianificato uno studio di fase III in pazienti con FA. Poiché la dose terapeutica è stata stabilita, probabilmente non ci sarà necessità di effettuare studi di fase II di quantificazione del dosaggio. L'effetto di ridurre la frequenza atriale dominante si ritiene sia dovuto alla sua inibizione o del macro-rientro, o della tachycardia focale atriale (Kumar et al. 2009)<sup>(86)</sup>. A supporto del meccanismo ostacolante il rientro, la ranolazina ha aumentato il periodo refrattario effettivo atriale (senza interferire con l'ERP ventricolare) negli atri in vitro di cani.<sup>(87)</sup> Comunque, la ranolazina ha manifestato anche la capacità sopprimere l'attività innescata, come dimostrato nelle vene polmonari in vitro di cani<sup>(88)</sup>, forse per la sua inibizione di  $I_{NaL}$ ; stanno emergendo dati relativi ad un sinergismo tra gli effetti della ranolazina ed altri farmaci anti-aritmici. La ranolazina in acuto, in aggiunta a dronedarone in acuto, producevano un aumento della refrattarietà post-ripolarizzazione nei tessuti atriali di cane, in un modo uso-dipendente ed atrio-predominante. La combinazione farmacologica riduceva anche marcatamente l'incidenza della FA indotta da acetilcolina, e riduceva le post-depolarizzazioni ritardate (DADs), dovute ad isoprenalina e riduceva l'attività innescata in vene polmonari isolate.<sup>(89)</sup>

### NIP-141/142

NIP-141/142 sono bloccanti multi-canale con alta affinità per i canali Kv 1.5 ma interferiscono con le correnti  $I_{to}$ ,  $I_{K_{Ach}}$  ed  $I_{CaL}$ . La capacità di questi agenti di prolungare il periodo refrattario effettivo dell'atrio, per prevenire l'induzione della FA mediata da stimolazione vagale e per sopprimere la scarica focale indotta dall'aconitina, è stata dimostrata su animali<sup>(90)-(91)</sup>. Il farmaco non è stato studiato nella gestione clinica.

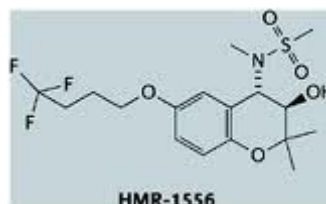
## 12.4) BLOCCANTI SELETTIVI DEI CANALI IONICI

### NIFEKALANT



Nifekalant è un bloccante uso-dipendente opposto della corrente  $I_{Kr}$ , che è usato in Giappone per il trattamento in acuto della tachycardia ventricolare refrattaria ad altri farmaci anti-aritmici. Ha prolungato il periodo refrattario effettivo ed ha posto fine al flutter atriale nel 75% dei pazienti entro un'ora ma si è dimostrato inefficace nel riconvertire la FA<sup>(92)</sup>.

### HMR-1556



Al momento, il potenziale anti-aritmico dell'inibizione  $I_{Ks}$  non è stato vigorosamente stabilito a causa della mancanza di bloccanti  $I_{Ks}$  potenti e selettivi. Un farmaco strutturalmente simile alla

vitamina E, HMR-1556 è forse l'unico bloccante  $I_{Ks}$  il cui effetto è stato studiato nelle preparazioni di tessuto atriali e nei modelli animali di FA. HMR-1556 ha una selettività 1000 volte superiore nei confronti della corrente  $I_{Ks}$  rispetto alla corrente  $I_{Kr}$  ma ad alte concentrazioni inibisce anche la corrente  $I_{to}$ , la corrente in uscita sostenuta  $I_{sus}$  e la corrente  $I_{CaL}$ . In un modello canino di FA indotta da stimolazione vagale, HMR-1556 ha prolungato il periodo refrattario effettivo<sup>(93)</sup>.

Purtroppo aumenta il periodo refrattario effettivo ventricolare ed atriale. Con il rapido affievolimento dell'interesse nei confronti dei bloccanti  $I_{Kr}$ , a causa della modesta efficacia e del significativo potenziale pro-aritmico, non ci si aspetta che il ruolo degli inibitori  $I_{Ks}$  nel trattamento farmacologico della FA sia molto più efficace. E' un dato di fatto che in certe condizioni, come la sindrome del prolungamento della fase Q-T di tipo 1 ed in altre circostanze dove è compromessa la riserva di ripolarizzazione, il blocco  $I_{Ks}$  può essere aritmogenico.

### **XEN-D0101**

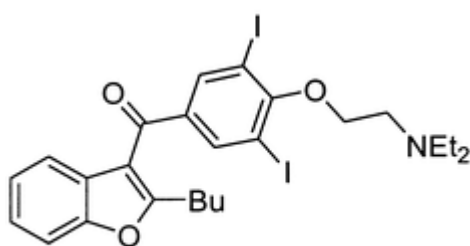
XEN-D101 (Xention) è altamente selettivo per i canali  $K_v 1.5$ . In cani con FA acuta e cronica indotta da rapido pacing atriale, XEN-D0101 ha prolungato selettivamente il periodo di refrattarietà effettiva ed ha diminuito la durata della FA<sup>(94), (95)</sup>. Il farmaco è disponibile in entrambe le formulazioni per uso endovenoso ed orale. Sono in via di sviluppo studi clinici di questo composto per mantenere il ritmo sinusale dopo cardioversione in pazienti con FA persistente. Tuttavia l'efficacia di agenti bloccanti selettivi per la corrente  $I_{Kur}$  deve essere dimostrata. Ci sono dubbi che il blocco isolato di  $I_{Kur}$  possa non essere sufficiente per il prolungamento del periodo refrattario effettivo poiché la corrente  $I_{Kur}$  è responsabile in modo predominante della fase 1 di ripolarizzazione precoce e contribuisce in modo minore alla fase 2 di ripolarizzazione.

Inoltre il blocco  $I_{Kur}$  può spostare il plateau ad un potenziale più positivo che può attivare rispettivamente la corrente  $I_{Kr}$  e accelerare la fase 3 di ripolarizzazione, perciò abbreviare la durata del potenziale di azione.

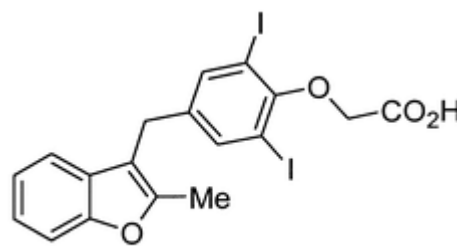
### **Altri bloccanti selettivi**

Esistono anche altri bloccanti selettivi di canali ionici implicati nella ripolarizzazione atriale. Tutti i bloccanti selettivi  $I_{Kr}$  hanno determinato la fine della FA e hanno determinato il prolungamento del periodo refrattario effettivo atriale. Comunque, molti hanno prolungato anche l'intervallo QT e/oppure il periodo refrattario effettivo ventricolare: per es. l'almokalant, KCB-328 e il MK 499. Il meccanismo anti-aritmico presumibilmente ha coinvolto la soppressione del rientro, il meccanismo predominante di aritmia nei modelli usati. A supporto di questo meccanismo, il KCB-320 ha ridotto la dispersione del periodo refrattario effettivo atriale (Rahme et al., 2001)<sup>(96)</sup> inibendo il blocco di conduzione unidirezionale. L'aminobenzoimidazolo NS8593, blocca la corrente del  $K^+$  attivata dalla piccola conduttanza al  $Ca^{++}$  ( $I_{skCa}$ ). Un aumento di  $I_{skCa}$  può contribuire alla diminuzione della durata del potenziale di azione dovuto al rapido pacing atriale (Ozgen et al., 2007)<sup>(97)</sup>. NS8593 non ha prolungato l'intervallo QT, in cuori di porcellini d'India (Diness et al., 2010)<sup>(98)</sup>.

## 12.5) INIBITORI DELLA CORRENTE ATRIALE ATTIVATA DA ACETILCOLINA



Amiodarone



KB130015

E' noto che l'attivazione del nervo vago contribuisce alla genesi della FA. L'acetilcolina stimola i recettori M muscarinici e attiva la corrente  $I_{K_{Ach}}$  negli atri, che è trasportata attraverso i canali Kir 3.1/3.4 e normalmente è ridotta o assente. L'aumento della corrente  $I_{K_{Ach}}$  causa l' accorciamento del potenziale di azione atriale e così promuove la FA. Comunque, il meccanismo preciso mediante il quale la corrente  $I_{K_{Ach}}$  media l'accorciamento del potenziale di azione in risposta alla stimolazione del recettore M, è sconosciuto. Una possibilità è che  $I_{K_{Ach}}$  contribuisca ad innalzare la corrente tonica rettificatrice in ingresso  $I_{K1(99)}$ . Un aumento di  $I_{K1}$  determina un accorciamento del potenziale di azione atriale e una iperpolarizzazione del potenziale di riposo di membrana. Come conseguenza, la corrente  $I_{Na}$  e l'eccitabilità atriale vengono potenziate. Studi recenti hanno mostrato che il rimodellamento ionico indotto dalla rapida generazione di impulsi atriali e l'induzione della FA determinano un aumento stabile nel tempo della corrente attiva  $I_{K_{Ach}}$ , potenziando l' apertura spontanea del canale, anche in assenza di acetilcolina<sup>(100)</sup>.

In atri di cani rimodellati da tachicardia, tertiapin-Q, un bloccante altamente selettivo dei canali Kir 3, ha ridotto la corrente  $I_{K_{Ach}}$ , ha prolungato il potenziale di azione rispetto alla durata dello stesso in atri intatti ed ha ostacolato l' induzione della FA<sup>(101)</sup>. Esso è un peptide presente nel veleno dell' ape. Per le ragioni dette, il blocco di  $I_{K_{Ach}}$  può essere potenzialmente anti-aritmico e poiché  $I_{K_{Ach}}$  è assente nei ventricoli, l'effetto sarà specifico per gli atri. Alcuni farmaci anti-aritmici come amiodarone, flecainide ed Ibutilide, mostrano proprietà  $I_{K_{Ach}}$  bloccanti.

KB 130015 è un derivato dell'amiodarone che è anche un potente inibitore della corrente  $I_{K_{Ach}}$  <sup>(102)</sup>.

NIP-151 è un altro potente inibitore della corrente  $I_{K_{Ach}}$ , che ha effetti minori su altri canali ed ha mostrato di prolungare selettivamente il periodo refrattario effettivo atriale e di determinare la fine della FA in modelli di cane<sup>(103)</sup>.

Studi preliminari su due inibitori competitivi del recettore dell' acetilcolina, presente sulla giunzione neuromuscolare, cisatracurio e mivacurio, hanno mostrato di essere efficaci nel prevenire la scarica innescata (triggered firing) e la FA ri-rientrante in cani anestetizzati durante la stimolazione destra del nervo vago, senza facilitare la conduzione atrio-ventricolare o produrre tachicardia sinusale; tali farmaci possono rappresentare una nuova classe di agenti anti-aritmici specifici per l'atrio<sup>(104)</sup>. Non sappiamo se gli effetti anti-colinergici dei bloccanti della corrente  $I_{K_{Ach}}$  sulle cellule del muscolo liscio o sul nodo seno atriale possano costituire un ostacolo per lo sviluppo futuro di questi farmaci.

## 12.6) AGENTI AVENTI COME BERSAGLIO L'ANORMALE MODULAZIONE DEL CALCIO

Concentrazioni elevate di calcio intracellulare ed anomalie nel suo rilascio sono state messe in relazione alla genesi della FA attraverso la promozione delle post-depolarizzazioni ritardate e delle post-depolarizzazioni precoci<sup>(105), (106)</sup>.

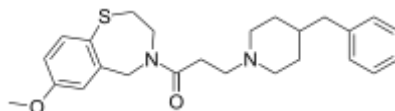
Agenti bloccanti del canale  $\text{Ca}^{++}$  di tipo L (Verapamil) o il tipo T (per esempio mibefradil), hanno dimostrato di avere il potenziale per sopprimere l'attività fibrillatoria nell'atrio riducendo il calcio<sup>(107), (108)</sup>. Mibefradil ha ridotto la durata della FA cronica indotta da tachypacing atriale in modelli animali di cane. Ha aumentato il periodo refrattario effettivo atriale, ne ha diminuito la dispersione (prevenendo in questo modo il rimodellamento del periodo refrattario effettivo indotto da rapida stimolazione atriale).

Il rilascio del calcio dal reticolo sarcoplasmatico, attraverso canali specializzati, conosciuti come recettori della rianodina, ( $\text{RyR}_2$  nel cuore), così chiamati a causa della loro iniziale identificazione attraverso il legame ad alta affinità della tossina rianodina, è regolata dalla concentrazione intracellulare del calcio. Un piccolo aumento nel calcio intracellulare causato dalla corrente  $\text{I}_{\text{CaL}}$  durante la depolarizzazione cellulare stimola l'apertura di  $\text{RyR}_2$  ed il rilascio di una quota molto maggiore di calcio dai depositi intracellulari (innesco del calcio)<sup>(109)</sup>. Se il reticolo sarcoplasmatico contiene un'aumentata quantità di calcio rispetto a valori fisiologici la sua liberazione può avvenire in assenza della corrente del calcio  $\text{I}_{\text{CaL}}$ . Anomalie nella struttura del complesso macromolecolare, nelle proteine regolatorie o nella funzione di alcuni enzimi [ad esempio calstabin 2 e proteina chinasi II  $\text{Ca}^{++}$ /calmodulina dipendente (CAMK II)] possono determinare l'apertura o la chiusura dei canali attivati dal recettore della rianodina ( $\text{RyR}_2$ ) e causare il rilascio del calcio, riducendone le riserve presenti nel reticolo sarcoplasmatico. Inoltre viene aumentata la probabilità di post depolarizzazioni.

La calstabin 2, anche chiamata proteina legante l'immunosoppressore FK (FKBP 12,6) -inizialmente identificata attraverso il legame dell'immunosoppressore FK 506, da cui il nome- si lega al recettore 2 della rianodina ( $\text{RyR}_2$ ) e riduce la probabilità di apertura<sup>(109)</sup>. L'aumentata fosforilazione del  $\text{RyR}_2$  mediata da proteina chinasi A, che avviene ad esempio nell'insufficienza cardiaca, attenua il legame della proteina calstabin ed aumenta la perdita di calcio durante la diastole.

Recentemente, è stato messo in evidenza che alterazioni nella regolazione e funzione del complesso macromolecolare  $\text{RyR}_2$  determina una iperfosforilazione di questo stesso recettore mediata da proteina chinasi A; ciò determina una riduzione del legame di calstabin 2 ed aumentata perdita di  $\text{Ca}^{++}$  durante la diastole. Tali anomalie sono state riscontrate in un modello canino di FA indotta da pacing atriale, inoltre in tessuto atriale umano in pazienti con FA e funzione ventricolare sinistra normale<sup>(110)</sup>. Al contrario, farmaci che esaltano il legame alla calstabin possono ridurre la mancanza di calcio e possono avere un effetto anti-aritmico. La proteina chinasi II calcio/calmodulina dipendente fosforila ed attiva  $\text{RyR}_2$  ed incrementa la corrente  $\text{I}_{\text{CaL}}$ <sup>(109)</sup>; per cui l'inibizione di CAMK II può anche avere una potenzialità anti-aritmica. Coerentemente con quanto esposto, un inibitore sperimentale di CAMK II, KN3 ha prevenuto l'induzione di attività innescata da parte di isoproterenolo<sup>(111)</sup>.

## JTV519 o K201

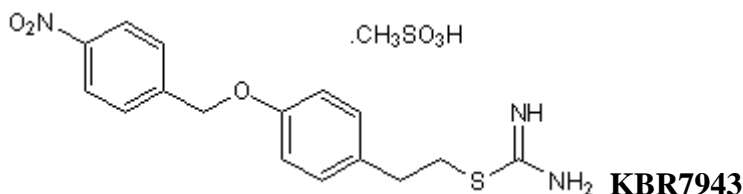


JTV 519 (anche noto con il nome di K201) è un derivato dalla benzotiazepina; ha molteplici azioni: inibisce i canali che trasportano le correnti  $I_{Na}$ ,  $I_{CaL}$  e vari canali  $K^+$ . Agisce aumentando l'affinità di legame della calstabilina 2 per il recettore 2 della rianodina ( $RyR_2$ ) e ne previene la sua dissociazione dallo stesso recettore. Stabilizza il canale nello stato chiuso riducendo così la mancanza calcio<sub>(110)</sub>. Ciò è stato dimostrato in un modello di FA nel coniglio.

JTV 519 è stato capace di inibire l'inducibilità della FA ed ha accorciato la durata del flutter atriale indotto, in un modello canino. Ha dimostrato di prevenire le depolarizzazioni ritardate e di ridurre la frequenza di attivazione in miociti isolati di vena polmonare di coniglio.

In vivo K201 ha inibito la FA associata con un aumento del periodo refrattario effettivo atriale senza che vi fosse alcun cambiamento nella velocità di conduzione. Tuttavia ha anche prolungato l'intervallo QT. Si ritiene che il meccanismo antagonizzante la FA consista in un'inibizione del rientro, che probabilmente è la causa predominante di FA nel modello di pericardite. A supporto di ciò, il K201 ha ridotto la suscettibilità alla FA indotta da carbacolo nei cuori dei porcellini d'India in vitro, aumentando l'ERP atriale; probabilmente questa minore suscettibilità è stata dovuta ad una comprovata inibizione di  $I_{Kach}$  e  $I_{Kr}$ . Comunque K201 è stato anche in grado di sopprimere la FA non rientrante dato che ha ridotto l'ampiezza delle post-depolarizzazioni ritardate. K201 ha inibito la frequenza di apertura del canale  $Ca^{++}$ , quindi ha ridotto la corrente di  $Ca^{++}$  transitorio intracellulare e l'apertura del reticolo sarcoplasmatico; come conseguenza ha inibito l'attività dello scambiatore  $Na/Ca$ .<sub>(112), (113)</sub>

## 12.7) INIBITORI DELLO SCAMBIATORE $Na^+/Ca^{++}$ .



La captazione del  $Ca^{++}$  avviene ad opera di una  $Ca^{++}$  ATPasi (SERCA=Sarcoplasmic Endoplasmic Reticulum Adenylate-Triphosphate Calcium ATPasi) adenosina trifosfato (ATP) dipendente, presente nel reticolo sarcoplasmatico endoplasmatico, che è inibita da un trasportatore del sarcolemma, lo scambiatore  $Na^+/Ca^{++}$ .<sub>(109)</sub>. Lo scambiatore  $Na^+/Ca^{++}$  scambia uno ione calcio intracellulare, accumulato nella cellula, durante il potenziale di azione contro tre ioni sodio extracellulari. Durante le rapide frequenze atriali, causate dalla fibrillazione atriale o scatenate da pacing, un incremento più ampio nel sodio intracellulare rispetto al  $Ca^{++}$  può determinare che lo scambiatore bidirezionale operi in modo opposto, trasportando cioè il  $Ca^{++}$  nelle cellule ed estromettendo il  $Na^+$ ; in questo modo contribuisce all'accorciamento del potenziale di azione.

KB-R7943 inibisce preferenzialmente la modalità inversa dello scambiatore  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ . Il meccanismo molecolare alla base di questa specificità direzionale, non è chiaro ma KB-7943 sembra bloccare l'ingresso di calcio indipendentemente dalla presenza o dall'assenza di  $\text{Ca}^{++}$  extracellulare. In cani anestetizzati, KB-R7943 ha ridotto l'accorciamento del periodo refrattario effettivo causato dalla FA indotta da pacing<sup>(114)</sup>. Il farmaco inoltre blocca canali multipli, inclusi quelli che trasportano le correnti  $I_{\text{to}}$ ,  $I_{\text{k}}$ ,  $I_{\text{k1}}$ ,  $I_{\text{Na}}$ , e la corrente  $I_{\text{CaL}}$  ed è stato provato che esso prolunga i periodi refrattari effettivi<sup>(115)</sup>.

Un altro farmaco esemplare che previene un accumulo di  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{++}$  è SEA0400 che è più selettivo e potente di KB-R7943<sup>(116)</sup>.

#### **Tabella riepilogativa della farmacoterapia corrente e dei risultati ottenuti dall'analisi dell'attività di farmaci in studio**

<b>Classe I</b>	Il blocco del canale $\text{Na}^+$ pone fine alla FA diminuendo la velocità di conduzione atriale; inibiscono il rientro ad onda spirale. Qualora vi sia un concorrente blocco dei canali $\text{K}^+$ , esso contribuisce a porre fine alla FA aumentando la lunghezza d'onda.
<b>Classe II</b>	Inibiscono gli effetti pro-aritmici atriali delle catecolamine. Sono implicati anche effetti di non-rientro per inibizione dell'ingresso del $\text{Ca}^{++}$ . Promuovono un prolungamento adattativo del periodo refrattario effettivo.
<b>Classe III</b>	Il meccanismo principale di inibizione della FA è quello del prolungamento del periodo refrattario effettivo atriale. Il rischio di questa classe è legato al loro meccanismo di azione che può scatenare una pro-aritmia ventricolare
<b>Classe IV</b>	Controllano la frequenza atriale, non causano potenziali pro-aritmie ventricolari. Sono controindicate nelle persone con insufficienza cardiaca. Possono perdere di efficacia nel rimodellamento elettrico.
<b>Upstream therapies</b>	Gli effetti benefici sono dovuti ad un'inibizione della fibrosi atriale
<b>Bloccanti multipli</b>	Prolungano il periodo refrattario effettivo in modo più selettivo nell'atrio, riducendo i rischi di torsione di punta. Sono potenzialmente selettivi sulla patologia
<b>Gap-junction enhancers</b>	Migliorano la conduzione atriale, prevenendo il rientro
<b>Modulatori del <math>\text{Ca}^{++}</math></b>	Prevencono la perdita del $\text{Ca}^{++}$ , ostacolando le post-depolarizzazioni ritardate, poiché facilitano il legame di proteine implicate nella chiusura dei canali $\text{Ca}^{++}$

### **13) ANTAGONISTI DEL RECETTORE DI STIRAMENTO**

Esperimenti hanno suggerito che la dilatazione atriale possa produrre effetti elettrofisiologici sugli atri attraverso il meccanismo del feedback meccanico-elettrico che coinvolge canali attivati da stiramento<sup>(117)</sup>. Tra questi ricordiamo i canali permanenti non specifici per il calcio, sodio, potassio e canali che sono selettivi per  $\text{K}^+$  o  $\text{Cl}^-$  e agiscono come mediatori che convertono gradienti meccanici causati da stress in gradienti elettrici determinando automaticità aumentata. Lo stiramento atriale causa l'accorciamento del periodo refrattario e il rallentamento della conduzione, che fornisce un substrato nell'atrio per il rientro funzionale. Lo stiramento atriale è inoltre implicato nel remodelling strutturale perché induce fibrosi e causa conduzione anisotropica (dipendente dalla direzione in cui l'impulso viaggia). Per cui, il blocco dei canali attivati da stiramento può rappresentare un nuovo approccio antiaritmico, in particolare in presenza di pressione e volume atriale elevato.

Gadolinium, un bloccante del canale non specifico attivato da stiramento ha prevenuto l'induzione della FA e ha soppresso la comparsa della FA spontanea durante il periodo di



aumento pressorio atriale in cuori di coniglio isolati, laddove in assenza di gadolinium, la FA poteva essere indotta in ciascuna preparazione<sup>(118)</sup>. Gadolinium ed altri bloccanti non selettivi come amiloride (diuretico risparmiatore del K<sup>+</sup>) ed alcuni antibiotici cationici con queste proprietà non possono essere applicati in condizioni fisiologiche.

GsMTx-4, una tossina peptidica di 35 amminoacidi, che è stata isolata dal veleno della tarantola Chilean Rose, Grammostola spatulata nell' anno 2000, è un bloccante potente selettivo dei canali cationici attivati dallo stiramento . Ha due enantiomeri , L' enntiomero D è più resistente all' idrolisi da parte delle proteasi endogene. E' stato dimostrato che GsMTx-4 previene l'inducibilità della fibrillazione atriale negli atri di coniglio senza alcun effetto misurabile sulla durata e la forma del potenziale di azione atriale<sup>(119)</sup>. In presenza di GsMTx-4 l' induzione della FA era possibile solo a pressioni atriali significative più alte rispetto a preparazioni di controllo (18.5±0.5 contro 8.8±0.2 cm di H<sub>2</sub>O). Comunque, GsMTx-4 non possiede selettività atriale e produce effetti simili sul miocardio ventricolare.

L'attivazione di canali attivati da stiramento dipende dalla fluidità di membrana che può essere modificata da acidi grassi poliinsaturi (PUFAs).

#### **14) MODIFICATORI DELLA GIUNZIONE COMUNICANTE**

Il rimodellamento elettrofisiologico e strutturale degli atri che si trovano in fibrillazione coinvolge cambiamenti nelle giunzioni formanti il disco intercalare atriale: la fascia aderente, i desmosomi, le giunzioni comunicanti e le loro proteine (N-caderine, desmoplachine e connesine)<sup>(120)</sup>. Le giunzioni comunicanti sono regioni di membrana specializzate che connettono direttamente i compartimenti citoplasmatici di due cellule adiacenti e che permettono la comunicazione intercellulare. I canali della giunzione comunicante costituiscono il fondamento delle proprietà elettriche sinciziali del cuore e permettono la propagazione del potenziale di azione. I canali della giunzione gap sono formati da due connessioni localizzati su miociti adiacenti e consistono di sei proteine (connesine). Due isoforme maggiori di connesine con peso molecolare di 40 e 43 kDa sono specifiche del tessuto cardiaco, dove la connessina 40 è espressa prevalentemente nel miocardio atriale e nel sistema di conduzione. L'aumentata defosforilazione delle connesine, dovuta all' inibizione della proteina chinasi, oppure l' attivazione della fosfatasi od infine una perdita di ATP, aumenta il turnover delle connesine e causa cambiamenti funzionali delle proteine connesine. Il rimodellamento delle giunzioni gap associato con una diminuzione nell' espressione e/o redistribuzione delle connesine porta ad una riduzione della comunicazione intercellulare e ad una ridotta conduttanza tra i cardiomiociti<sup>(121)</sup>. Evidenze sperimentali supportano l'ipotesi che la mancanza della connessina 40 si associ ad una potenziata vulnerabilità atriale e ad un aumentato rischio di FA<sup>(122)</sup>. L'angiotensina II a livello cardiaco può modificare le proprietà della giunzione comunicante e losartan ha mostrato di prevenire il peggioramento della comunicazione cellulare in varie cardiomiopatie<sup>(123)</sup>. Questo effetto è mediato da un aumento della conduttanza nella giunzione comunicante e dalla riduzione della fibrosi interstiziale. Tra i farmaci antiaritmici tradizionali, solo tedisamil ha mostrato di portare le proprietà di conduzione della giunzione comunicante ad un livello fisiologico, mediante l' attivazione di adenilciclasti con conseguente fosforilazione delle connesine<sup>(124)</sup>. Questo ha destato interesse per i farmaci che aumentano specificatamente le proprietà di

conduzione della giunzione comunicante mediante l' attivazione della proteina chinasi C che determina la fosforilazione delle connessine.

#### a) PEPTIDE ANTIARITMICO

Il primo modulatore della giunzione comunicante individuato è stato il peptide anti-aritmico (AAP10). Esso è stato isolato negli atri di bovino nel 1980 ed ha un peso molecolare di 470 kDa<sub>(125)</sub>. Un peptide anti-aritmico sintetico (AAP10) è stato sintetizzato nel 1994 ed ha mostrato di migliorare la funzione delle connessine tramite la loro fosforilazione mediata da proteina chinasi C; tuttavia questo peptide era troppo instabile per essere usato nella pratica clinica.<sub>(126)</sub>

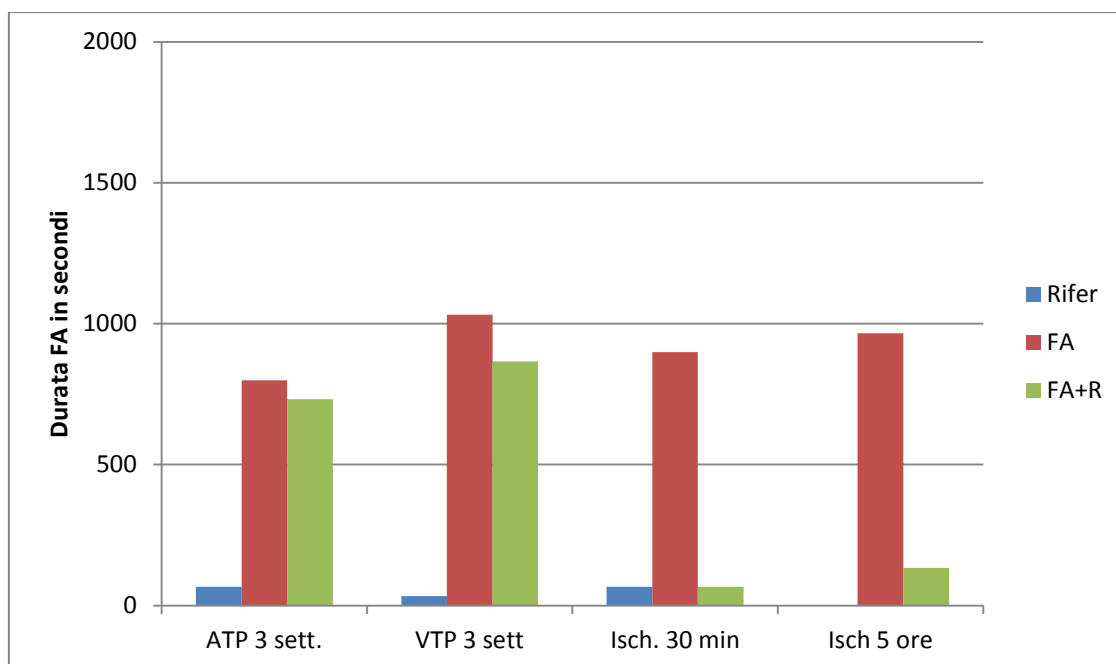
#### b) ROTIGAPTIDE

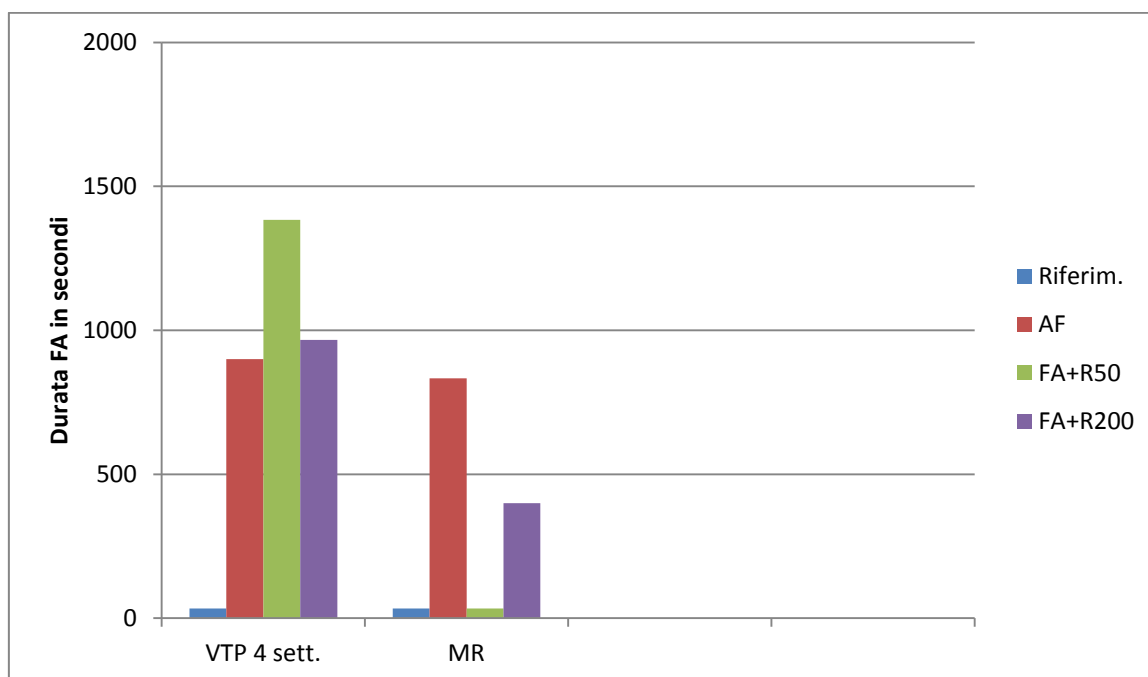
Un esapeptide, rotigaptide (GAP-486, ZP123) è stato sviluppato sulla base della struttura originale di AAP10 (modulatore della giunzione comunicante ad attività antiaritmica) dove i D- isomeri sono sostituiti da L-isomeri. Esso è attualmente in fase di studio. Rotigaptide ha mostrato di prevenire la riduzione, indotta da stress metabolico, della conduzione atriale, in tessuto atriale sinistro isolato in ratti; non ha avuto effetto sulla conduzione della giunzione comunicante in condizioni fisiologiche<sub>(127)</sub>. Nei modelli di ischemia miocardica acuta e insufficienza cardiaca nel cane, rotigaptide ha ostacolato l' induzione di FA prevenendo il rallentamento della conduzione, tuttavia non ha avuto effetto sulla promozione della FA in cani sottoposti a rapido pacing atriale o ventricolare<sub>(128)</sub>, <sub>(129)</sub>. Rotigaptide non ha mostrato effetti sul periodo refrattario effettivo.

#### Fig. D<sub>(11)</sub>

Durata della fibrillazione atriale indotta prima e dopo l'utilizzo di Rotigaptide in differenti modelli di FA nel cane. Concentrazione plasmatica mediata di rotigaptide nello studio di Shirotsita-Takeshita ed altri, erano di 132-179 nmol/l; la concentrazione media di rotigaptide nello studio condotto da Guerra ed altri era di 56 nmol/l (R50) o di 181 nmol/l (R200). Notare che rotigaptide a concentrazioni più basse (un obiettivo di 50nmol/l) era più efficace rispetto a concentrazioni più elevate (un obiettivo di di 200nmol/l) nel ridurre la durata della FA nel modello di insufficienza mitrale; ATP= atrial tachypacing: rapida stimolazione atriale MR= mitral regurgitation : insufficienza mitrale R= rotigaptide R50= rotigaptide ad una concentrazione di 50 nmol/l R200= rotigaptide ad una concentrazione di 200nmol/l VTP=ventricular tachypacing : rapida stimolazione ventricolare

Studio di Shirotsita-Takeshita ed altri<sub>(11)</sub>





Studio di Guerra ed altri (11)

### c) GAP 134

E' stata intrapresa la ricerca su GAP 134, un modificatore dipeptidico della giunzione comunicante che è stato sviluppato in modo specifico per la terapia della FA<sub>(130)</sub>. GAP 134 ha ostacolato il rallentamento della velocità di conduzione in una preparazione atriale di ratto esposto a stress metabolico ed ha soppresso l' induzione della fibrillazione atriale in un modello di pericardite nel cane<sub>(130)</sub>.

Benché i modificatori della giunzione comunicante avessero le caratteristiche per inibire l' induzione della FA in situazioni acute e sub-acute, non è chiaro se siano ugualmente efficaci negli atri cronicamente rimodellati. Esistono delle differenze nell'espressione delle connessine a seconda che prendiamo in considerazione gli atri o i ventricoli del cuore umano normale, ed anche a livello degli stessi atri<sub>(131)</sub>. Osservazioni sperimentali nei modelli animali di FA<sub>(132), (133)</sub> e i risultati di studi nel tessuto atriale umano destro e sinistro<sub>(133), (134), (135), (136), (137)</sub> hanno dimostrato l' intera gamma di cambiamenti nell' espressione delle connessine, che sono risultate iper od ipo-esprese o semplicemente ridistribuite, con un accumulo di esse nei punti di contatto laterali tra miociti (Tabella 13). Non sono stati approfonditi gli effetti elettrofisiologici dei modificatori della giunzione comunicante, in situazioni in cui le proteine connessine sono ridistribuite ma la loro espressione e funzione rimangono inalterate. Inoltre emerge l'esigenza di approfondire i dati sulla sicurezza di questi farmaci perché teoricamente il ripristino farmacologico dell'accoppiamento intercellulare può destabilizzare il circuito di rientro ed essere quindi proaritmico. Nell'ischemia atriale o nella pericardite, gli intensificatori della giunzione comunicante hanno inibito la genesi della la FA. Il meccanismo ostacolante la FA nell'ischemia, può essere dovuto in parte alla riduzione della dispersione della velocità di conduzione.

## TAB. 13

Evidenza del rimodellamento delle connessioni durante la FA nell' uomo

Studio	Polontchouck ed altri	Dupont ed altri	Kastin ed altri	Nao ed altri	Wetzel ed altri
Numero	12 FA, 12 SR	9 FA, 10 RS	31 FA, 22RS	10 FA, 20 RS	77 FA, 15 RS
Patologia cardiaca	Mista	CABG	Mista	20 patol. Valv. Mitrale e 10 CABG	41 solo FA, 36 patol. VM
Durata della FA	Permanente	Nuova FA dopo CABG	Permanente	Permanente	28 parossistica, 49 permanente
Campione tissutale	RAA	RAA	RAA e RAFW	RAA	LAA
Connessione 40	Aumentata di 2,3 volte	Aumentata in modo insignificante, ridistribuita	Ridotta di due volte in RAA, ma aumentata in RAFW	Cx40 aumentata di due volte	Significativamente aumentata nella FA
Connessione 43	Re-distribuzione ai contatti laterali cellula-cellula	Nessuna differenza tra gruppo FA e gruppo RS	Ridotto di due volte, ridistribuito ai contatti laterali cellula-cellula	Nessuna differenza tra gruppo FA e gruppo RS	Aumentata nellaFA con patologia della VM

FA= fibrillazione atriale

CABG= Coronary artery by pass grafting: by pass dell' arteria coronaria

LAA=left atrial appendage: appendice atriale sinistra

VM= valvola mitrale

RAA= right atrial appendage: appendice atriale destra

RAFW= right atrial free wall

RS= ritmo sinusale

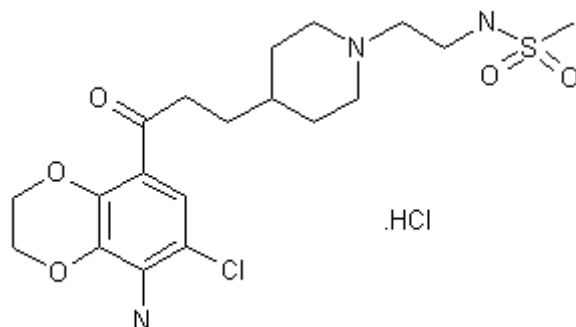
## 15) AGENTI ANTI-ISCHEMICI ED ANTI-ARITMICI

Esistono farmaci sperimentali promettenti, che agiscono su canali e proteine attive durante l' ischemia del miocardio, come i bloccanti selettivi del canale potassio che trasporta la corrente  $I_{K_{ATP}}$  e gli inibitori dello scambiatore sodio/idrogeno ( $Na^+/H^+$ ). Essi potrebbero essere particolarmente utili nella prevenzione della FA cronica.

L' aumentata attività dello scambiatore  $Na^+/H^+$  durante l' acidosi intracellulare causata dall' ischemia del miocardio, porta ad un sovraccarico di ioni sodio e costringe lo scambiatore  $Na^+/Ca^{++}$  a lavorare in senso opposto (cioè facendo entrare lo ione calcio), determinando quindi un sovraccarico di  $Ca^{++}$  e una riduzione del potenziale di azione<sup>(138)</sup>. Può verificarsi un' ulteriore riduzione del PA dovuta alla perdita di ioni potassio, causata dall' ischemia, attraverso i canali sarcolemmal ATP-sensibili (canali  $K_{ATP}$ ) che si aprono durante l' ischemia miocardica<sup>(137)</sup> e sono responsabili, appunto, di tale deplezione . Sono stati studiati un certo numero di inibitori dello scambiatore  $Na^+/H^+$  (ad esempio Cariporide, Eniporide, Sabiporide e Zoniporide) e bloccanti selettivi del canale  $K_{ATP}$  (Clamikalant e HMR1883) in modelli di ischemia acuta.

Cariporide (HOE642) ha inibito la riduzione del periodo refrattario effettivo atriale ed ha ostacolato la perdita dell' adattamento della frequenza al periodo refrattario effettivo atriale, causata da ischemia. Queste azioni farmacologiche potrebbero opporsi al rientro. In un modello canino di FA, indotta da rapido pacing atriale, in presenza di legamento dell'arteria coronaria destra, l' inibizione dello scambiatore  $Na^+/H^+$  ha mostrato di prevenire la suscettibilità alla FA e di attenuare cambiamenti nella funzione atriale sinistra<sup>(139), (140)</sup>. Comunque non è chiaro al momento se la corrente  $I_{Na/H}$  atriale sia alterata nel rimodellamento causato da FA . Non ci sono dati sull' uso di questi farmaci nell' uomo.

## 16) ANTAGONISTI DEL SOTTOTIPO RECETTORIALE 4 DELLA SEROTONINA.



**RS 10032**

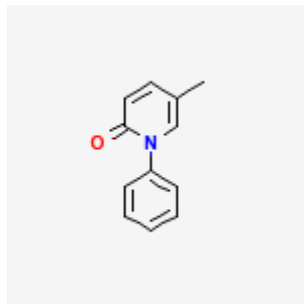
Il sottotipo 4 del recettore della serotonina (5-idrossitriptamina) (5HT<sub>4</sub>) è presente negli atri e potenzia la corrente I<sub>CaL</sub> attraverso una proteina chinasi dipendente da AMP (adenosina monofosfato ciclico)<sub>(141)</sub>. Mediante la stimolazione di questo sottotipo recettoriale, viene anche aumentata la corrente I<sub>Kr</sub>, attraverso una via calmodulina dipendente. Un inibitore 5HT<sub>4</sub>, RS-100302 si è dimostrato altamente efficace nel sopprimere la FA<sub>(142)</sub>, tuttavia studi clinici con piboserod- antagonista di questo sottotipo recettoriale- non hanno mostrato efficacia nel prevenire la ricomparsa della FA dopo cardioversione. RS-100302 ha posto fine alla FA . Questo effetto era associato ad un aumento nella lunghezza d'onda atriale dovuto ad un aumento del periodo refrattario effettivo, con un rallentamento minimo della conduzione e con nessun cambiamento nel periodo refrattario effettivo ventricolare o nel periodo QT. L'aumentata lunghezza d'onda, accompagnata alla diminuita dispersione di ERP, poteva inibire il rientro, il principale meccanismo di FA in questo modello. Tuttavia, non dovrebbe essere esclusa la soppressione dell'attività non rientrante, dato che nelle cellule isolate umane, un altro antagonista del sottotipo recettoriale 5-HT<sub>4</sub>, il GR-113808 ha inibito le depolarizzazioni cellulari anomale che possono dar luogo ad automaticità anormale.

## 17) INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA.

### Inibitori del sistema renina-angiotensina

Lo stiramento atriale associato alla FA aumenta la sintesi di angiotensina II e dà inizio ad una serie di fosforilazioni successive che culminano nell'attivazione una famiglia proteine chinasi attivate da mitogeni. La densità dei recettori per l'angiotensina II negli atri è generalmente maggiore che nei ventricoli rendendo gli atri più vulnerabili agli effetti dell'angiotensina II. Le proteine chinasi attivate da mitogeni promuovono l'ipertrofia del miocita atriale, la proliferazione dei fibroblasti, l'accumulo di collagene e l'apoptosi. La fibrosi interstiziale atriale può portare ad una conduzione non uniforme. Inoltre, l'angiotensina II modifica l'elettrofisiologia atriale tramite effetti indiretti sui canali ionici, aumenta l'influsso del Ca<sup>++</sup>, promuove l'infiammazione e può anche indebolire l'accoppiamento intercellulare associato al rimodellamento della giunzione comunicante<sub>(143)</sub>. Esiste una crescente evidenza che, al di là dei suoi effetti terapeutici alla base della patologia cardiaca, come l'ipertensione e l'insufficienza cardiaca, l'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone possa offrire qualche protezione contro il rimodellamento strutturale atriale e probabilmente contro il rimodellamento associato con la FA<sub>(144)</sub>.

**a) PIRFENIDONE.**



Pirfenidone è un agente antifibrotico, sviluppato di recente, che inibisce la sintesi di collagene, riduce la produzione di citochine pro-fibrotiche e blocca la proliferazione di fibroblasti indotta da citochine. Pirfenidone ha dimostrato attività in molteplici condizioni fibrotiche, incluse la fibrosi del rene, del fegato e del polmone. Il potenziale antiaritmico di pirfenidone è stato recentemente dimostrato in un modello canino di insufficienza cardiaca, indotta da rapido pacing ventricolare. Pirfenidone, somministrato per via orale per 3 settimane, ha attenuato la fibrosi atriale sinistra, fatto che si è tradotto in una varietà di benefici effetti elettrofisiologici: prolungamento del periodo refrattario effettivo atriale, aumento della lunghezza d'onda, diminuzione della dispersione della depolarizzazione, riduzione dell'eterogeneità di conduzione e riduzione della vulnerabilità alla FA<sub>(145)</sub>. Ha attenuato il rallentamento della conduzione atriale indotto da insufficienza cardiaca nei cani, in linea con una comprovata riduzione di fibrogenesi. Ha attenuato anche la dispersione della velocità di conduzione, fatto che, riducendo l'eterogeneità elettrica, poteva inibire il rientro.

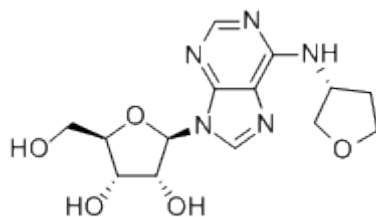
Pirfenidone ha determinato una diminuzione nella quantità delle proteine-chinasi attivate da mitogeni. Esse mediavano gli effetti dell'angiotensina II a livello del tessuto e modificavano l'espressione degli enzimi degradanti la matrice, cioè le metalloproteinasi (MMP), e dei loro inibitori endogeni<sub>(145)</sub>. Uno sbilanciamento tra l'espressione delle MMP e i loro inibitori tissutali gioca un ruolo importante nel rimodellamento della matrice extracellulare associata con la FA. Un aumento dell'attività delle MMP può indurre la degradazione della matrice e portare alla dilatazione, laddove un decremento può ridurre la degradazione della matrice extracellulare e portare alla fibrosi<sub>(146)</sub>. L'espressione di MMP-1, MMP-2 ed MMP-9 è correlato con il grado di fibrosi e dilatazione nei campioni di tessuto atriale umano destro e sinistro. Il ruolo delle statine, che hanno come bersaglio meccanismi specifici della FA, come l'infiammazione, l'insulto ossidativo e il rimodellamento della matrice extracellulare, è oggetto di studio<sub>(146)</sub>. La modulazione metabolica dei substrati energetici dei miociti cardiaci, con agenti come trimetazidina o perexilene, ha dei vantaggi teorici come nuova strategia terapeutica.

**18) NUOVI FARMACI PER IL CONTROLLO DELLA FREQUENZA:**

Rispetto ai farmaci per la cardioversione, gli agenti per il controllo della frequenza hanno avuto ridotto sviluppo e sono limitati ai beta bloccanti, bloccanti del canale di calcio, digossina ed adenosina.

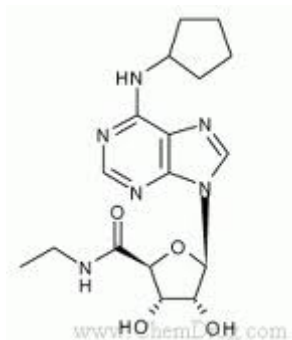
## 18.1) AGONISTI DEL RECETTORE A<sub>1</sub> DELL'ADENOSINA.

### a) TECADENOSONE.



Tecadenosone (CVT-510) è un derivato dell'adenosina con alta specificità per i recettori A<sub>1</sub> e la caratteristica di prolungare la conduzione nel nodo atrioventricolare a dosaggi che non riducono la pressione del sangue o causano broncospasmo attraverso la stimolazione dei recettori A<sub>2</sub>. Non ha effetti sulla conduzione ventricolare ed ha ridotto effetto sulla durata del potenziale d'azione atriale. La sua emivita è di circa 30 minuti. A causa delle proprietà selettive sui recettori A<sub>1</sub>, tecadenosone può dimostrare di essere un farmaco potente e sicuro per il controllo urgente della frequenza e probabilmente anche per la cardioversione della FA. Tecadenosone ha posto fine all'86,5% delle tachicardie parossistiche sopraventricolari nello studio di verifica di efficacia in 37 pazienti che presentavano prevalentemente tachicardia rientrante del nodo atrioventricolare<sup>(147)</sup>. Nello studio TEMPEST (Trial to Evaluate the Management of Paroxysmal supraventricular tachycardia during Electrophysiological Study with Tecadenoson= Studio clinico per valutare la gestione della tachicardia parossistica sopraventricolare durante lo studio con tecadenosone), il farmaco ha convertito 50-90% delle tachicardie sopraventricolari indotte senza causare effetti avversi significativi<sup>(148)</sup>. Il tecadenosone è entrato nella fase di studio IIb in pazienti con FA o flutter atriale.

### SELODENOSONE



Selodenosone (DTI-0009) è un altro agente adenosino-simile che differisce dal tecadenosone in quanto ha un'emivita più lunga (150 min) e appare più adatto ad una somministrazione orale. Nello studio clinico in doppio cieco, controllato rispetto al placebo, condotto su 63 pazienti, tutte le sei dosi somministrate di selodenosone, hanno dimostrato una riduzione statisticamente e clinicamente significativa nella frequenza ventricolare rispetto al placebo<sup>(149)</sup>. I risultati finali attendono altri tre studi clinici in fase II in pazienti con FA spontanea, con frequenze ventricolari non controllate. Una formulazione a rilascio prolungato di DTI-0009 è in fase I di sviluppo.

## 19) TERAPIE SPECIFICHE SUL GENE E SULLA CELLULA.

L'evoluzione della conoscenza di specifici canali ionici e di proteine implicate crucialmente nell'aritmogenesi, ha stimolato la ricerca su terapie potenziali basate sull'espressione genica e su meccanismi cellulari che possono avere come bersaglio singole correnti. Esse idealmente potrebbero fornire una cura altamente specifica per l'aritmia. Nella fibrillazione atriale sono state esaminate strategie per modulare la conduzione atrio-ventricolare mediante regolazione genica del calcio. In questi esperimenti di verifica di efficacia, la corrente  $I_{CaL}$  nelle cellule del nodo atrioventricolare è stata inibita mediante transfezione di un gene che esprime la proteina inibitoria  $G\alpha_{i2(150)}$  oppure di un altro in grado di modificare l'espressione della proteina RAS (Gem) che regola la traslocazione della subunità  $\alpha$  della proteina  $I_{CaL}$  verso il sarcolemma<sub>(151)</sub>. In maiali con FA persistente (3 settimane) la frequenza ventricolare, in risposta alla FA indotta, è stata ridotta del 15-25%, determinando l'inizio del rimodellamento<sub>(150)</sub> in senso opposto. Seguendo l'identificazione delle mutazioni in diversi geni codificanti proteine che costituiscono i canali  $Na^+$  e  $K^+$  in pazienti con FA familiare, la corrente  $I_{Kr}$  atriale è stata modificata selettivamente con l'applicazione diretta di vettori adenovirali che recavano un gene mutante, la cui espressione determinava una sindrome QT prolungata. HERG-G6285, sperimentato su modelli suini<sub>(152)</sub>, ha determinato l'espressione di una proteina responsabile del prolungamento del periodo QT. Questa modificazione non ha scatenato complicazioni per i ventricoli.

## CONCLUSIONI

In sintesi, ci sono vari nuovi farmaci che tra poco potranno essere utilizzati clinicamente per il controllo della FA ed altri che sono adesso oggetto di studio. Si ritiene che nuovi farmaci antiaritmici, aventi come bersaglio vari canali ionici o aventi alta affinità per il miocardio atriale abbiano un rapporto rischio-beneficio più favorevole rispetto ai farmaci tradizionali. Dato che si sta sviluppando una conoscenza più approfondita sulla membrana della cellula miocardica, sul tessuto e sul cuore nel suo insieme e contemporaneamente, una prospettiva più ampia riguardo ai contributi intracellulari alla base della FA, nuove terapie, rappresentate dai modulatori della giunzione comunicante, dagli antagonisti dei recettori di stiramento, dalla terapia anti-infiammatoria ed anti-fibrotica, potrebbero offrire una strategia molto più efficace e vasta di quanto non lo sia quella attualmente disponibile





## BIBLIOGRAFIA:

- 1 ) Workman, A.J. e collaboratori (2011) "Mechanisms of termination and prevention of atrial fibrillation by drug therapy" *Pharmacology and Therapeutics* 131, 221-241
- 2) Camm, J. e collaboratori (2010) "Guidelines for the management of atrial fibrillation. The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of cardiology (ESC) *Eur Heart J* 31, 2369-2429.
- 3) Workman, A.J. e collaboratori (2008) "Cellular bases for human atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 5, S1-S6
- 4) Haissaguerre, M. e collaboratori (1998) "Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339 659-666
- 5) Lafuente, C. e collaboratori (2006) "Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials" *Arch Intern Med* 166, 719-728
- 6) Singh, B.N. e collaboratori (2005) "Sotalol Amiodarone Atrial fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T). Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation" *N Engl J Med* 352, 1861-1872.
- 7) Fuster, V. e coll. (2006) "Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation" *Europace* 8, 645-651
- 8) Cheng, J. e coll. (1999) "Carvedilol blocks the repolarizing K<sup>+</sup> currents and the L-type Ca<sup>++</sup> current in rabbit ventricular myocytes" *Eur J Pharmacol* 376, 189-201
- 9) Katzung, B. "Farmacologia generale e clinica" 7<sup>a</sup> edizione italiana sulla 10<sup>a</sup> di lingua inglese ed. PICCIN
- 10) Goodman & Gilman's "The pharmacological basis of therapeutics" eleventh edition, ed. Mc Graw Hill
- 11) Savelieva, I. e collaboratori (2008) "Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation; current anti-arrhythmic drugs, investigational agents and innovative approaches". *Europace*; 10, 647-665. Pubblicato a nome di "European Society of cardiology"
- 12) Okishige K. e collaboratori " Pilsicainide Suppression Trial for Persistent Atrial Fibrillation II investigators. Pharmacological conversion of persistent atrial fibrillation into sinus rhythm with oral pilsicainide: pilsicainide suppression trial for persistent atrial fibrillation II *Circ J* 2006; **70**: 657-661.
- 13) Kirchhof, P. e collaboratori (2005) "Electrophysiological effects of flecainide and sotalol in the human atrium during persistent atrial fibrillation" *Basic Res Cardiol* 100, 112-121

- 14) Watanabe, H. e collaboratori (2009). "Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans" *Nat Med* 15, 380-383.
- 15) Workman, A.J. (2010) "Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation." *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 381, 235-249
- 16) Moe, G. W. e collaboratori (1989). "Alterations in serum sodium in relation to atrial natriuretic factor and other neuroendocrine variables in experimental pacing induced heart". *J Am Coll Cardiol* 13, 173-179.
- 17) Stambler, B.S. e collaboratori (2003) "Characterization of sustained atrial tachycardia in dogs with rapid ventricular pacing-induced heart failure". *J Cardiovasc electrophysiol* 14, 499-507
- 18) Raine, A.E.G. e collaboratori (1981) "Adaptation to prolonged  $\beta$ -blockade of rabbit atrial, Purkinje, and ventricular potentials, and of papillary muscle contraction. Time course of development and of recovery from adaptation *Circ Res* 48, 804-812
- 19) Ashikaga, K. e collaboratori (2006) "Effects of amiodarone on electrical and structural remodeling induced in a canine rapid pacing-induced persistent atrial fibrillation model" *Eur J Pharmacol* 536, 148-153.
- 20) Vereckei, A. e collaboratori (2001) "Comparison of the effects on drug concentrations, electrophysiological parameters, and termination of atrial fibrillation in dogs when procainamide and ibutilide were delivered into the right atrium versus intravenously" *J Cardiovasc Electrophysiol* 12, 330-336
- 21) Pandozi, C. e collaboratori (2003) "Relations between monophasic action potential duration and refractoriness after cardioversion of persistent atrial fibrillation: results in wash-out and amiodarone- treated patients" *Ital heart J* 4, 257-263.
- 22) Chandra, P. e collaborator (2004) "Evaluation of KCB-328, a new  $I_{kr}$  blocking antiarrhythmic agent in pacing-induced canine atrial fibrillation" *Europace* 6, 384-391
- 23) Nattel, S. e collaboratori (2003) "Mechanisms of termination of atrial fibrillation by class I antiarrhythmic drugs: evidence from clinical, experimental, and mathematical modeling studies" *J Cardiovasc Electrophysiol* 14, S133-S139.
- 24) Derakhchan, K. e collaboratori (2001) "The class III antiarrhythmic drugs dofetilide and sotalol prevent AF induction by atrial premature complexes at doses that fail to terminate AF" *Cardiovasc Res* 50, 75-84.

- 25) Wang, J. e collaboratori (1993) "Comparative mechanisms of anti-arrhythmic drug action in experimental atrial fibrillation. Importance of use-dependent effects on refractoriness". *Circulation* 88, 1030-1044
- 26) Zhang, S. e collaboratori (1999) "Mechanism of block and identification of the verapamil binding domain to HERG potassium channel". *Circ res* 84, 989-998.
- 27) Gao, Z. e collaboratori (2004) "Inhibition of ultra-rapid delayed rectifier K<sup>+</sup> current by verapamil in human atrial myocytes". *J Mol Cell Cardiol* 36, 257-263
- 28) Ohashi, N. e collaboratori (2004) "A comparison between calcium channel blocking drugs with different potencies for T- and L-type channels in preventing atrial electrical remodeling. *J Cardiovasc Pharmacol* 44, 386-392.
- 29) Lee, S. e collaboratori (2000) "Effect of verapamil on long-term tachycardia –induced atrial electrical remodeling" *Circulation* 101, 200-206.
- 30) Fareh, S. e collaboratori (2001) "Differential efficacy of L- and T-type calcium channel blockers in preventing tachycardia-induced atrial remodeling in dogs". *Cardiovasc Res* 49, 762-770.
- 31) Hall, M.C.S e collaboratori (2010) "Effects of angiotensin receptor blockade on atrial electrical remodeling and the second factor in a goat burst-paced model of atrial fibrillation". *J Renin Angiotensine Aldosterone Syst* 11, 222-233
- 32) Li, D. e collaboratori (2001) "Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate" in dogs with ventricular tachypacing induced congestive heart failure" *Circulation* 104, 2608-2614.
- 33) Anne, W. e collaboratori (2007) "Self-terminating AF depends on electrical remodeling while persistent AF depends on additional structural changes in a rapid atrially paced sheep model" *J Mol Cell Cardiol* 43, 148-158
- 34) Li, Y. e collaboratori (2007) "The effects of cilazapril and valsartan on the mRNA and protein expressions of atrial calpains and atrial structural remodeling in dogs with atrial fibrillation" *Basic Res Cardiol* 102, 245-256
- 35) Everett, T.H. e collaboratori (2006) "Structural atrial remodeling alters the substrate and spatiotemporal organization of AF: a comparison in canine models of structural and electrical atrial remodeling" *Am J Physiol* 291, H2911-H2923
- 36) Boldt, A. e collaboratori (2006) "ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with alone chronic atrial fibrillation" *Basic Res Cardiol* 101, 261-267

- 37) Kistler, P.M. e collaboratori (2005) "Absence of acute effects of angiotensine II on atrial electrophysiology in humans" *J Am Coll Cardiol* 45, 154-156
- 38) Zankov, D.P. e collaboratori (2006) "Angiotensin II potentiates the slow component of delayed rectifier K<sup>+</sup> current via the AT<sub>1</sub> receptor in guinea pig atrial myocytes". *Circulation* 113, 1278-1286.
- 39) Zhao, J. e collaboratori (2010) "Effects of spironolactone on atrial structural remodelling in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing." *Br J Pharmacol* 159, 1584-1594.
- 40) Savelieva, I. e collaboratori (2010) "Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids : review of evidence and clinical relevance" *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 381, 207-219
- 41) Kowey, P.R. e collaboratori (2010) "Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation. A randomized controlled trial". *JAMA J Am Med Assoc* 304, 2363-2372
- 42) Sakabe, M. e collaboratori (2007) "Omega -3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation associated with heart failure but not atrial tachycardia remodeling." *Circulation* 116, 2101-2109
- 43) Den Ruijter, H.M. e collaboratori (2008) "Acute administration of fish oil inhibits triggered activity in isolated myocytes from rabbits and patients with heart failure". *Circulation* 117, 536-544
- 44) Duytschaever, M.F. e collaboratori (2000) "Profibrillatory of verapamil but not of digoxin in the goat model of atrial fibrillation". *J Cardiovasc Electrophysiol* 11, 1375-1385
- 45) Workman, A.J. e collaboratori (2003a) "Characterisation of the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump current in atrial cells from patients with and without chronic atrial fibrillation" *Cardiovasc Res* 59, 593-602.
- 46) Tielman, R.G. e collaboratori (1999) "Digoxin delays recovery from tachycardia-induced electrical remodeling of the atria" *Circulation* 100, 1836-1842
- 47) Sticherling, C. e collaboratori (2000) "Effects of digoxin on acute, atrial fibrillation-induced changes in atrial refractoriness" *Circulation* 102, 2503-2508
- 48) Burashnikov, A. e collaboratori (2008) "Atrial selective effects of chronic amiodarone in the management of atrial fibrillation". *Heart rhythm* 5, 1735-1742
- 49) Camm, A.J. e collaboratori (2004) "Advances in anti-arrhythmic drug treatment of atrial fibrillation: where do we stand now?" *Heart rhythm*; 1, 244-6

- 50) Pritchett El. e collaboratori (2000) "Antiarrhythmic effects of azimilide in atrial fibrillation: efficacy and dose response" *J Am Coll Cardiol* 36: 794-802
- 51) Page, R.L. e collaboratori (2002) "Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program (ASAP). Investigators. Antiarrhythmic effects of azimilide in paroxysmal supraventricular tachycardia: efficacy and dose response" *Am Heart J* 143, 643-649
- 52) Camm, A.J. e collaboratori (2004) " On behalf of the Azimilide Postinfarct Survival Evalutation (ALIVE) Investigators. Mortality in patients with recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification" *Circulation* 109, 990-996
- 53) Pratt, C.M. e collaboratori (2004) "The efficacy of azimilide in the treatment of AF in the presence of left ventricular systolic dysfunction: results from the Azimilide post- infarct Survival Evalutation (ALIVE) trial. *J Am Coll Cardiol* 43, 1211-1216
- 54) Kerr, C.R. e collaboratori (2006) "Efficacy of azimilide for the maintenance of sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation in the presence and absence of structural heart disease" *Am J Cardiol* 98, 215-218
- 55) Lombardi, F. e collaboratori (2006) "Azimilide vs placebo and sotalol for persistent atrial fibrillation: the A-COMET II trial" *Europe Heart Journal* 27, 2224-2231.
- 56) Page, R.L. e collaboratori (2008) "Azimilide for the treatment of atrial fibrillation, atrial flutter, and paroxysmal supraventricular tachycardia: results from a randomized trial and insights on the concordance of symptoms and recurrent arrhythmias" *J Cardiovasc Electrophysiol* 19, 172-177
- 57) Pratt, C.M. e collaboratori (2006) "Cumulative experience of azimilide associated torsade de pointes ventricular tachycardia in the 19 clinical studies comprising the azimilide database" *J Am Coll Cardiol* 48, 471-477
- 58) Restivo, M. (2001) "Efficacy of azimilide and dofetilide in the dog right atrial enlargement model of atrial flutter" *J Cardiovasc Electrophysiol* 12,1018-1024
- 59) Hohnloser, S.H. e collaboratori (2004) "Safety and efficacy of intravenously administered tedisamil for rapid conversion of recent-onset atrial fibrillation or atrial flutter" *J Am Coll Cardiol* 44, 99-104
- 60) Wegener, F.T. e collaboratori (2006) "An emerging agent with rhythm and rate controlling effects" *J Cardiovasc electrophysiol.* 17, S17-S20.

- 61) Singh, B.N. e collaboratori (2007) "Dronedaronone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter" *N Engl J Med* 357, 987-989.
- 62) Davy, J.M. e collaboratori (2006) "Effect of dronedaronone on exercise in patients with permanent atrial fibrillation" *Eur. Heart Journal* 27, 885.
- 63) Hohnloser, S.H. e collaboratori (2008) "ATHENA (A placebo-controlled , double blind, paralleled arm Trial to assess the efficacy of dronedaronone 400mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patiENts with atrial fibrillation / atrial flutter" *J Cardiovasc electrophysiol* 19, 69-73.
- 64) Gautier, P. e collaboratori (2005) "In-vivo and in-vitro antiarrhythmic effects of SSR1149744C in animal models of atrial fibrillation and ventricular arrhythmias" *J Cardiovasc. Pharmacol.* 45, 125-135
- 65) Kowey, P.R. e collaboratori (2007) "Placebo-controlled double-blind dose-ranging study of the efficacy and safety of SSR1149744C in patients with recent atrial/fibrillation flutter" *Heart rhythm* 4, S72
- 66) Arya, A. e collaboratori (2006) "A phase 2 pilot study of the efficacy of ATI-2042 in subjects with paroxysmal atrial fibrillation and implanted pace-makers" *Heart rhythm* 3, S164.
- 67) Wettwer, E. (2007) "Is there a functional correlate of  $I_{Kv\ 1.5}$  in the ventricle of canine heart and what would it mean for the use of  $I_{Kur}$  blockers?" *Br J Pharmacol* 152,835-837
- 68) Wettwer, E. e collaboratori (2004) "Role of  $I_{Kur}$  in controlling action potential shape and contractility in the human atrium: influence of chronic atrial fibrillation" *Circulation* 110, 2299-306.
- 69) Blaauw, Y. e collaboratori (2004) "Early class III drugs for the treatment of atrial fibrillation: efficacy and atrial selectivity of AVE0118 in remodeled atria of the goat" *Circulation* 110,1717-1724
- 70) Roy, D. e collaboratori (2004) "A randomized controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation" *J Am Coll Cardiol* 44, 2355-61
- 71) Roy, D. e collaboratori (2008) "Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial" *Circulation* 117, 1518-25
- 72) Roy, D. e collaboratori (2006) "Efficacy and tolerance of RSD 1235 in the treatment of atrial fibrillation or atrial flutter: results of a phase III, randomized, placebo controlled, multicenter trial" *J Am Coll Cardiol* 47,10A.

- 73) Kowey, P.R. e collaboratori (2007) "Efficacy and safety of vernakalant hydrochloride injection for the treatment of atrial fibrillation after valvular or coronary artery bypass surgery" *Circulation* 114.
- 74) Torp-Pesersen, C. e collaboratori (2006) "Efficacy and safety of RSD1235 injection in the treatment of atrial fibrillation: combined analysis of two phase III trials" *Eur Heart J* 27, 887
- 75) <http://www.cardiome.com/VernakalantOral.php>
- 76) [http://www.pharmaceutical-business-review.com/article\\_news](http://www.pharmaceutical-business-review.com/article_news).
- 77) Billman, G.E. e collaboratori (2008) "Novel transient outward and ultra-rapid delayed rectifier current antagonist, AVE0118, protects against ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia" *J Cardiovasc Pharmacol* 51, 352-358
- 78) Blaauw, Y. e collaboratori (2007) "Cardioversion of persistent atrial fibrillation by a combination of atrial specific and non-specific class III drugs in the goat" *Cardiovasc Res* 75, 89-98
- 79) De Haan, S. e collaboratori (2006) "AVE0118, blocker of the transient outward current ( $I_{to}$ ) and ultra-rapid delayed rectifier current ( $I_{Kur}$ ), fully restores contractility after cardioversion of atrial fibrillation in the goat" *Circulation* 114, 1234-1242
- 80) Carlsson, L. e collaboratori (2006) "Characterization of the *in vivo* and *in vitro* electrophysiological effects of the novel anti-arrhythmic agent AZD7009 in atrial and ventricular tissue of the dog" *J Cardiovasc Pharmacol* 47, 123-32
- 81) Löfberg, L. e collaboratori (2006) "Electrophysiological and antiarrhythmic effects of the novel antiarrhythmic agent AZD7009: a comparison with azimilide and AZD7009 in the acutely dilated right atrium of the rabbit *in vitro*" *Europace* 8, 549-57
- 82) Crijns, H.J. e collaboratori (2006) "Safe and effective conversion of persistent atrial fibrillation to sinus rhythm by intravenous AZD7009" *Heart Rhythm* 3, 1321-31
- 83) Antzelevitch, C. e collaboratori (2004) "Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties" *Circulation* 110, 904-10
- 84) Scirica, B.M. e collaboratori (2007) "Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segmented elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischaemia in Non-ST elevation acute coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial." *Circulation* 116, 1647-52



- 85) Burashnikov, A. e collaboratori (2007) "Atrium selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine" *Circulation* 116, 1449-57
- 86) Kumar, K. e collaboratori (2009) "Ranolazine exerts potent effects on atrial electrical properties and abbreviates atrial fibrillation duration in the intact porcine heart" *J Cardiovasc Electrophysiol* 20, 796-802
- 87) Sicouri, S. e collaboratori (2010) "Synergistic electrophysiologic and antiarrhythmic effects of the combination of ranolazine and chronic amiodarone in canine atria" *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 3, 88-95
- 88) Sicouri, S. e collaboratori (2008) "Antiarrhythmic effects of ranolazine in canine pulmonary vein sleeve preparations" *Heart Rhythm* 5, 1019-1026
- 89) Burashnikov, A. e collaboratori (2010b) "Synergistic effect of the combination of ranolazine and dronedarone to suppress atrial fibrillation" *J Am Coll Cardiol* 56, 1216-1224
- 90) Tanaka, H. e collaboratori (2007) "Multiple ion channel blocker, NIP-142, for the treatment of atrial fibrillation" *Cardiovasc Drug Review* 25, 342-56
- 91) Hashimoto, N. e collaboratori (2007) "NIP-141, a multiple ion channel blocker, terminates aconitine-induced atrial fibrillation and prevents the rapid pacing-induced atrial effective refractory period shortening in dogs" *Europace* 9, 246-251
- 92) Morita, N. e collaboratori (2007) "Effect of nifekalant for acute conversion of atrial flutter: the possible termination mechanism of typical atrial flutter: the possible termination mechanism of typical atrial flutter" *Pacing Clin Electrophysiol* 30, 1242-53.
- 93) Nakashima, H. e collaboratori (2004) "In vivo electrophysiological effects of a selective slow delayed rectifier potassium channel blocker in anesthetized dogs: potentials insights into class III actions" *Cardiovasc Res* 61, 651-2
- 94) Rivard, L. e collaboratori (2005) "Electrophysiological and atrial antiarrhythmic effects of a novel  $I_{Kur}/K_v 1.5$  blocker in dogs." *Heart rhythm* 2005 ; 2: S180
- 95) Shiroshita-Takeshita, A. e collaboratori (2006) "Electrophysiological and atrial antiarrhythmic effects of a novel  $I_{Kur}/K_v 1.5$  blocker in dogs with atrial tachycardia remodeling." *Heart rhythm* 3, S183
- 96) Rahme, M. (2001) "Electrophysiological and antiarrhythmic effects of the new class III anti-arrhythmic drug KCB-328 in experimental canine atrial flutter" *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 6, 297-306

- 97) Ozgen, N. e collaboratori (2007) "Early electrical remodeling in rabbit pulmonary vein results from trafficking of intracellular SK2 channels to membrane sites" *Cardiovasc Res* 75, 758-769
- 98) Diness, J. G. e collaboratori (2010) "Inhibition of small-conductance  $Ca^{++}$  activated  $K^{+}$  channels terminates and protects against atrial fibrillation" *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 3, 380-390
- 99) Dobrev, D. e collaboratori (2005) "The G-protein-gated potassium current  $I_{KAch}$  is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation" *Circulation* 112, 3697-706
- 100) Cha, T.J. e collaboratori (2006) "Kir3-based inward rectifier potassium current: potential role in atrial tachycardia remodeling effects on atrial repolarization and arrhythmias" *Circulation* 113, 1730-7
- 101) Voigt, N. (2008) "Changes in  $I_{KAch}$  single channel activity with atrial tachycardia remodeling in canine atrial cardiomyocytes" *Cardiovasc Res* 77, 35-43
- 102) Borchard, R. e collaboratori (2005) "Inhibition of muscarinic potassium current by KB130015, a new antiarrhythmic agent to treat atrial fibrillation" *Med Klin* 100, 697-703
- 103) Hashimoto, N. e collaboratori (2005) "A novel  $I_{KAch}$  channel blocker, NIP-151, terminates atrial fibrillation with atrial specific effective refractory period prolongation" *Circulation* 112, II91
- 104) Patterson, E. e collaboratori (2007) "Non-competitive inhibition of M2 (muscarinic) receptors in atrial myocardium- a new antiarrhythmic mechanism" *Circulation* 114.
- 105) Schlotthauer K. e collaboratori (2000) "Sarcoplasmic reticulum  $Ca^{++}$  release causes myocyte depolarization. Underlying mechanism and threshold for triggered action potentials" *Circ Res* 87, 774-80
- 106) Chen, Y.J. e collaboratori (2002) "Electrophysiology of single cardiomyocytes isolated from rabbit pulmonary veins: implication in initiation of focal atrial fibrillation" *Basic Res Cardiol* 97, 26-34
- 107) De Simone, A. e collaboratori (1999) "Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion" *J Am Coll Cardiol* 34, 810-4
- 108) Fareh S. e collaboratori (1999) "The T-Type  $Ca^{++}$  channel blocker mibefradil prevents the development of a substrate for atrial fibrillation by tachycardia-induced atrial remodeling in dogs" *Circulation* 100, 2191-7

- 109) Bers, D.M. (2004) "Macromolecular complexes regulating cardiac ryanodine receptor function" *J Mol Cell Cardiol* 37, 417-29
- 110) Vest, J.A. e collaboratori (2005) "Defective cardiac ryanodine receptor regulation during atrial fibrillation" *Circulation* 111, 2025-32
- 111) Lo, L.W. e collaboratori (2007) "Calmodulin Kinase II inhibition prevents arrhythmic activity induced by alpha and beta adrenergic agonists in rabbit pulmonary veins" *Eur J Pharmacol* 571, 197-208
- 112) Kumagai, K. e collaboratori (2003) "Anti-arrhythmic effects of JTV-519, a novel cardioprotective drug, on atrial fibrillation/flutter in a canine sterile pericarditis model". *J Cardiovasc Electrophysiol* 14, 880-4
- 113) Chen, Y.J. e collaboratori (2007) "Effect of K201, a novel anti-arrhythmic drug on calcium handling and arrhythmogenic activity of pulmonary vein cardiomyocytes" *Br J Pharmacol* 153, 915-25
- 114) Miyata, A. e collaboratori (2002) "KB-R7943 prevents acute, atrial fibrillation- induced shortening of atrial refractoriness in anesthetized dogs" *Circulation* 106, 1410-9
- 115) Shinada, T. e collaboratori (2005) "Inhibition of the reverse mode of the  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  exchange by KB-R7943 augments arrhythmogenicity in the canine heart during rapid heart rates" *J Electrocardiol* 38, 218-25
- 116) Lee, C. e collaboratori (2004) "Inhibitory profile of SEA0400 assessed on the cardiac  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  exchanger" *J Pharmacol Exp Ther* 311, 748-57
- 117) Nazir, S.A. e collaboratori (1996) "Mechanoelectric feedback and atrial arrhythmias". *Cardiovasc Res* 32, 52-61
- 118) Bode, F. e collaboratori (2000) "Gadolinium decreases stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation" *Circulation* 101, 2200-5
- 119) Bode, F. e collaboratori (2001) "Tarantula peptide inhibits atrial fibrillation" *Nature* 409, 35-6
- 120) Van der Velden, H.M.V. e collaboratori (2000) "Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat" *Cardiovasc Res* 46, 476-86
- 121) Kanno, S. e collaboratori (2001) "The role of myocardial gap-junctions in electrical conduction and arrhythmogenesis" *Cardiovasc Pathol* 10, 69-77

- 122) Firouzi, M. e collaboratori (2004) "Association of human connexin40 gene polymorphisms with atrial vulnerability as a risk factor for idiopathic atrial fibrillation" *Circ Res* 95, e29-33
- 123) De Mello, W.C. e collaboratori (2006) "Chronic blockade of angiotensin II AT1-receptors increased cell-to-cell communication, reduced fibrosis and improved impulse propagation in the failing heart" *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 7, 201-5
- 124) De Mello, W.C. e collaboratori (1999) "Effect of Tedisamil on cell communication, impulse propagation, and excitability of the failing heart" *Eur J Pharmacol.* 372, 241-6
- 125) Aonuma, S. e collaboratori (1982) "Amino-acid sequence of anti-arrhythmic peptide (AAP) isolated from atria" *J Pharmacobiodyn* 5, 40-8
- 126) Weng, S. e collaboratori (2002) "Pharmacological modification of gap junction coupling by an antiarrhythmic peptide via protein kinase C activation." *FASEB J* 16, 1114-6
- 127) Haugan, K. e collaboratori (2005) "The antiarrhythmic peptide analog ZP123 prevents atrial conduction slowing during metabolic stress" *J Cardiovasc Electrophysiol* 16, 537-45
- 128) Guerra, J.M. e collaboratori (2006) "Effects of the gap-junction modifier rotigaptide (ZP123) on atrial conduction and vulnerability to atrial fibrillation" *Circulation* 114, 110-8
- 129) Shiroshita-Takeshita A. e collaboratori (2007) "Model dependent effects of the gap junction conduction –enhancing antiarrhythmic peptide rotigaptide (ZP123) on experimental atrial fibrillation in dogs" *Circulation* 115, 110-8
- 130) Rossman, El. e collaboratori (2007) "Effects of the gap-junction modifier, GAP-134 on conduction and atrial fibrillation/flutter inducibility in dogs" *Circulation* 114.
- 131) Vozzi, C. e collaboratori (1999) "Chamber related differences in connexin expression in the human heart" *J Mol Cell Cardiol* 31, 991-1003
- 132) Neuberger, H.R. e collaboratori (2005) "Development of a substrate of atrial fibrillation during chronic atrioventricular block in the goat" *Circulation* 111, 30-7
- 133) Polontchouk, L. e collaboratori (2001) "Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria" *J Am Coll Cardiol* 38, 883-91.
- 134) Dupont, E. e collaboratori (2001) "The gap junctional protein connexin 40 is elevated in patients susceptible to postoperative atrial fibrillation" *Circulation* 103, 842-9
- 135) Nao, T. e collaboratori (2003) "Comparison of expression of connexin in the right atrial myocardium in patients with chronic atrial fibrillation versus those in sinus rhythm" *Am J Cardiol* 91, 678-83

- 136) Kostin, S. e collaboratori (2002) "Structural correlate of atrial fibrillation in human patients" *Cardiovasc Res* 54, 361-79
- 137) Wetzel, U. e collaboratori (2005) "Expression of connexins 40 and 43 in human left atrium in atrial fibrillation of different aetiologies" *Heart* 91, 166-70
- 138) Jayachandran, J.V. e collaboratori (2000) "Role of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in short-term atrial electrophysiological remodeling" *Circulation* 101, 1861-6
- 139) Billman, G.E. e collaboratori (1998) "HMR 1883, a novel cardioselective inhibitor of the ATP-sensitive potassium channel. Part II: effects on susceptibility to ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia in conscious dogs" *J Pharmacol Exp Ther* 286, 1465-73
- 140) Altemose, G.T. e collaboratori (2001) "Inhibition of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger delays the development of rapid pacing-induced atrial contractile dysfunction" *Circulation* 103, 762-8
- 141) Yusuf, S. e collaboratori (2003) "5-idroxytryptamine and atrial fibrillation: how significant is this piece in the puzzle?" *J Cardiovasc Electrophysiol* 14, 209-14
- 142) Rahme, M.M. e collaboratori (1999) "Electrophysiological and antiarrhythmic effects of the atrial selective 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist RS-100302 in experimental atrial flutter and fibrillation" *Circulation* 100, 2010-7
- 143) Savelieva, I. e collaboratori (2004) "Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment" *Europace* 5, S5-19
- 144) Savelieva, I. e collaboratori (2007) "Is there any hope for angiotensin converting enzyme inhibitors in atrial fibrillation?" *Am Heart J* 154, 403-6
- 145) Lee, K.W. e collaboratori (2006) "Pirfenidone prevents the development of a vulnerable substrate for atrial fibrillation in a canine model of heart failure" *Circulation* 114, 1703-12
- 146) Savelieva, I. e collaboratori (2008) "Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation" *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5, 30-41
- 147) Prystowsky, E.N. e collaboratori (2003) "Termination of paroxysmal supraventricular tachycardia by tecadenoson (CVT-510) a novel A<sub>1</sub>-adenosine receptor agonist" *J Am Coll Cardiol* 42, 1098-102
- 148) Ellenbogen, K.A. e collaboratori (2005) TEMPEST study group "Trial to evaluate the management of paroxysmal supraventricular tachycardia during an electrophysiology study with tecadenoson" *Circulation* 111, 3202-8.

- 149) Cheng, J. e collaboratori (2002) "DTI0009, a novel selective A1 agonist , suppresses AV nodal conduction without hypotensive effect" *Circulation* 106, 545
- 150) Bauer, A. e collaboratori (2004) "Inhibitory G protein overexpression provides physiologically relevant heart rate control in persistent atrial fibrillation" *Circulation* 110, 3115-20
- 151) Murata, M. e collaboratori (2004) "Creation of a genetic calcium channel blocker by targeted Gem gene transfer in the heart" *Circ Res* 95, 398-405
- 152) Kikuchi, K. e collaboratori (2005) "Targeted modification of atrial electrophysiology by homogenous transmural atrial gene transfer" *Circulation* 111, 264-70